



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

GISELE ALEXANDRE LOURENÇO

**ANALISE DOS FATORES DETERMINANTES DA VIA DE PARTO EM
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

RIO DE JANEIRO
2013

GISELE ALEXANDRE LOURENÇO

**ANALISE DOS FATORES DETERMINANTES DA VIA DE PARTO EM
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Soniza Vieira
Alves Leon

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Yara Dadalti
Fragoso

RIO DE JANEIRO
2013

L892 Lourenço, Gisele Alexandre.
Análise dos fatores determinantes da via de parto em pacientes com esclerose múltipla / Gisele Alexandre Lourenço, 2013.
77f. ; 30 cm

Orientador: Soniza Vieira Alves Leon.

Coorientador: Yara Dadalti Fragoso.

Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

1. Esclerose múltipla. 2. Gravidez. 3. Parto (Obstetrícia). 4. Nascimento. I. Leon, Soniza Vieira Alves. II. Fragoso, Yara Dadalti. III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia. IV. Título.

CDD – 616.834

GISELE ALEXANDRE LOURENÇO

**ANALISE DOS FATORES DETERMINANTES DA VIA DE PARTO EM
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Soniza Vieira Alves Leon
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Yara Dadalti Fragoso
Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES

Prof. Dr. Mario Gaspare Giordano
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr^a Isabella D'Andrea Meira
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

DEDICATÓRIA

A todas as mães, aos meus amigos e familiares.

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais José e Maria Helena, pelo amor incondicional dedicado a mim, por estarem sempre ao meu lado me apoiando, acreditando e investindo nos meus sonhos e desejos.

Ao meu marido, parceiro e amigo, Carlos Eduardo, pelo seu carinho, amizade, paciência e por estar ao meu lado em todos os momentos me incentivando e motivando os meus projetos.

À minha irmã e amiga Daniele, por quem tenho grande carinho e admiração.

À minha querida e amada afilhada Manuela por seu carinho e amor.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Soniza Vieira Alves Leon, por dedicar sua vida a esta maravilhosa ciência e por representar um eterno exemplo de profissionalismo, competência e ética. Agradeço seu acolhimento inicial, seus ensinamentos, sua amizade, confiança no meu trabalho, o privilégio de ser sua aluna e por ter me dado a oportunidade de pesquisa, fazendo parte da sua maravilhosa equipe.

À Prof^a. Dr^a. Yara Dadalti Fragoso pelo seu incentivo e profissionalismo. Obrigada pela oportunidade de trabalho e pela co-orientação.

À Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga pelo seu incentivo aos alunos e dedicação.

À amiga e parceira de projeto, Dr^a. Sandra Maria Garcia de Almeida pelo seu carinho, incentivo, dedicação e amizade.

À Prof^a. Dr^a. Isabella D'Andrea Meira que durante meu período de pesquisa no laboratório de doenças demielinizantes na UFRJ se mostrou receptiva e prestativa às minhas solicitações. Além disso, agradeço a amizade, ao carinho e ao apoio dispensados a mim não só para assuntos profissionais, mas como pessoais. Muito obrigada por sua participação nesta banca.

Ao Prof. Dr. Mario Gaspare Giordano, por sua participação nesta banca.

Agradeço a todas as pacientes que aceitaram participar deste estudo.

Ao amigo fisioterapeuta Leandro Alberto Calazans Nogueira pela amizade e apoio.

À amiga Wanda por ter me ajudado nos momentos difíceis.

Agradeço aos meus pacientes pela compreensão, carinho e incentivo.

Ao meu avô José Lourenço (in memorian) e avó Maria de Lourdes Lourenço (in memorian), por me servirem de exemplo de vida, dignidade e disciplina.

Ao meu avô Manuel Alexandre (in memorian) e avó Alice dos Reis (in memorian) por seu eterno carinho, zelo, exemplo e incentivo.

Ao Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler, que sempre incentivou seus alunos, agradeço os ensinamentos e todo o apoio a nós dispensado.

Ao secretário do Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Luiz Eduardo da Cruz Veiga, por sua competência, cooperação e paciência.

Agradeço a Deus pela vida maravilhosa que tenho, pela minha família, pela minha profissão e por sempre iluminar o meu caminho.

Agradeço aos demais professores do curso de mestrado.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para esta conquista.

“Você nunca sabe que resultados virão da sua ação. Mas se você não fizer nada, não existirão resultados”.

Gandhi

RESUMO

Introdução: A influência da gravidez na esclerose múltipla (EM) tem sido amplamente estudada, porém a via de parto nestas pacientes não tem sido bem caracterizada. Dados relacionados ao nascimento e riscos com o neonato são importantes para mulheres que estejam em idade fértil e que desejam ter filhos. O presente estudo é uma análise dos fatores que determinam a via de parto em pacientes com EM. **Objetivo:** Discutir os aspectos referentes à via de parto e a indicação da determinação da cesariana. **Metodologia:** Foram selecionadas pacientes que tiveram o diagnóstico de EM pelos critérios de McDonald e colaboradores (2001), revisados por Polman e colaboradores (2011), acompanhadas no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro no ambulatório de doenças desmielinizantes, de todas as etnias, independente da idade, que engravidaram e tiveram seus RN, durante ou após o diagnóstico da doença. Para o grupo controle, selecionamos mulheres saudáveis, sem EM ou outra doença desmielinizante, do serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Gafreé e Guinle pareadas por idade na proporção 2 controles para cada caso. **Métodos:** Casos: Entrevistas com realização de questionário enquanto as pacientes aguardavam a consulta ou saíam desta no ambulatório de doenças desmielinizantes e acesso aos prontuários médicos quando necessário. Controles: Entrevistas com realização de questionário na maternidade do Hospital Gafreé e Guinle durante o período de internação após o parto. Variáveis analisadas: idade de início dos sintomas, naturalidade, etnia, escolaridade, forma da doença, tempo de doença ao engravidar, EDSS no diagnóstico, número de surtos por ano de doença, número de surtos antes e durante cada gestação, paridade, gestação planejada ou não, número de abortos, intercorrências na gestação, EDSS antes e durante a gestação, idade no parto, desejo ao parto vaginal, orientação do obstetra quanto à via de parto, indicação à cesariana, duração do segundo estágio do parto, indução do parto e as complicações no parto, tipo de anestesia. Nos controles: idade na gestação, naturalidade, etnia, escolaridade, paridade, gestação planejada ou não, número de abortos, intercorrências na gestação, idade no parto, desejo ao parto vaginal, orientação do obstetra quanto à via de parto, indicação à cesariana, duração do segundo estágio do parto, indução do parto, complicações no parto, tipo de anestesia. As variáveis estudadas foram digitadas em planilha Excel e submetidas à

análise estatística utilizando o software estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Science), versão 14,0. **Resultados:** Foram entrevistadas 115 pacientes, sendo 33 com esclerose múltipla e 82 mulheres do grupo controle, saudáveis, sem EM ou qualquer doença neurológica, gerando um total de 129 gestações, onde 43 eram oriundas do grupo com EM e 86 do grupo controle. O EDSS médio na gestação para a forma RR foi 0,35 e para a forma SP foi 0,8. Das pacientes com EM, 79,1% não apresentaram aborto e no grupo controle 81,4%. Em 51,2% das pacientes com EM não apresentaram intercorrências no parto e nas mulheres do grupo controle, 55,8%. Em 70,7% das pacientes com EM havia o desejo ao parto pela via vaginal e nas mulheres do grupo controle, 51,2%. Em 90,7% das pacientes EM o obstetra sugeriu a via de parto e nas mulheres do grupo controle 67,4%. Em 74,4% obstetra sugeriu a cesariana e nos controles 48,8%. A cesariana foi indicada em 48,8% das pacientes com EM pela doença e 23,3% por causas obstétricas. Mulheres do grupo controle, 48,80% tiveram a via de parto cesariana indicada por causas obstétricas. A via de parto mais incidente nas pacientes EM foi a cesariana, 79,1%, e no grupo controle 61,6%. Em relação ao segundo estágio do parto, 77,8% das pacientes EM foi rápido e no grupo controle 12,1%. Quanto às intercorrências ocorridas no parto, 83,7% das pacientes com EM não as apresentaram e no grupo controle, 88,4%. **Conclusão:** Em nossa casuística foi observado que o segundo estágio do parto não apresentou nenhum tipo de fraqueza neuromuscular, fadiga ou exaustão. Além disso, apesar da sugestão do obstetra ser influenciada pela doença, a EM não influenciou a via de parto.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. Gravidez. Parto. Nascimento.

ABSTRACT

Introduction: The influence of pregnancy in multiple sclerosis (MS) has been extensively studied, but the delivery route in these patients has not been well characterized. Data related to the birth and risks with the neonate are important for women who are of childbearing age and who wish to give birth. This study is an analysis of the Determining factors for childbirth delivery route in patients with multiple sclerosis. **Objective:** Discuss aspects relating to the delivery route and the determination of Cesarean section. **Methodology:** There were selected patients who had been diagnosed in the criteria of McDonald et al. (2001) reviewed by Polman et al. (2011) accompanied in the Hospital Universitário Clementino Fraga Filho of the Federal University of Rio de Janeiro in demyelinating diseases outpatient clinic, of all ethnicities, regardless of age, which became pregnant during or after the diagnosis of the disease. For the control group, we select healthy women, without MS or other demyelinating diseases in the Obstetrics service at the University Hospital Gafreé and Guinle and paired by age in proportion of 2 controls for each case. **Methods:** cases: interviews with completion of questionnaire while patients waited for the query or left it, in demyelinating diseases clinic, and access to medical records when necessary. Controls: interviews with completion of questionnaire in Hospital Gafreé and Guinle's maternity during the period of hospitalization after childbirth. Variables analyzed: age at onset of symptoms, State of birth, ethnicity, educational level, form of the disease, disease time when getting pregnant, EDSS in the diagnosis, the number of outbreaks per year with disease, number of outbreaks before and during pregnancy, parity, planned or unplanned pregnancy, number of abortions, complications in pregnancy, EDSS before and in pregnancy, age at childbirth, desire to vaginal birth, obstetrician's orientation on the route of delivery, indication to cesarean section, duration of second stage of labor, induction of childbirth and complications in childbirth, type of anesthesia. In the control group: age at pregnancy, State of birth, ethnicity, education level, parity, planned or unplanned pregnancy, number of abortions, complications in pregnancy, age at childbirth, desire to vaginal birth, obstetrician's orientation on the route of delivery, indication to cesarean section, duration of second stage of childbirth, labor induction, complications at birth, type of anesthesia. The variables studied were typed in Excel spreadsheet and submitted to statistical analysis using the statistical software SPSS

(Statistical Package for the Social science), version 17.0. **Results:** A group of 115 women were interviewed (33 MS patients and 82 healthy women of the control group, with no MS or any neurological disease), amounting to 129 pregnancies in total (43 in the MS group and 86 in the control group). The mean EDSS of patients with relapsing-remitting MS form was 3.4 and Secondary progressive MS form was 5.8. The mean EDSS in pregnancy for the way RRMS was 0.35 and the SPMS was 0.8. Among patients with MS, 79.1% did not present miscarriage, and in the control group 81.4%. Among patients with MS, 51.2% showed no complications in childbirth and among women from the control group 55.8%. The desire to give birth via vaginal delivery was observed in 70.7% of the MS patients and 51.2% of the control group. On 90.7% of MS patients the obstetrician suggested the route of childbirth and in women of control group 67.4%. In 74.4% the obstetrician suggested the Cesarean section and in the control group 48.8%. The Cesarean section was indicated in 48.8% of the patients by illness and 23.3% per obstetrical causes. Women in the control group, 48.8% had the caesarean delivery indicated by obstetric causes. The most frequent delivery route was cesarean section, 79.1% for MS patients and 61.6% for controls. The second stage of labor was fast in 77.8% of the women with MS and 12.1% in the control group. There were similar results regarding childbirth free of complications: 83.7% (MS patients) and 88.4% (controls). **Conclusion:** In our series, it was observed that the second stage of delivery did not present any kind of neuromuscular weakness, fatigue or exhaustion. Moreover, despite the suggestion of obstetrician be influenced by disease, the MS did not influence the route of delivery.

Key words: Multiple sclerosis. Pregnancy. Childbirth. Birth.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Procedência das gestações incluídas neste estudo	36
----------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Medidas descritivas das características relacionadas à doença nas gestações de pacientes com EM. Município do Rio de Janeiro, 2012	38
Tabela 2	Distribuição percentual de intercorrências na gestação das pacientes com EM e controles, Rio de Janeiro, 2012	38
Tabela 3	Características do parto em pacientes com EM e controles. Município do Rio de Janeiro, 2012	40
Tabela 4	Intercorrências obstétricas (causas) que influenciaram na indicação do parto cesáreo segundo EM e controles. Município do Rio de Janeiro, 2012	41
Tabela 5	Distribuição percentual das intercorrências no parto em pacientes com EM e controles. Município do Rio de Janeiro, 2012	42
Tabela 6	Características da via de parto segundo a EM e controles. Município do Rio de Janeiro, 2012	43
Tabela 7	Odds ratio da variável Tempo de expulsão. Município do Rio de Janeiro, 2012	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
CTG	Cardiotocografia
DCP	Desproporção cefalopélvica
DMD	Drogas Modificadoras da Doença
EDSS	Escala Expandida do Estado de Incapacidade
EM	Esclerose múltipla
EMRR	Esclerose múltipla Recorrente-Remitente
EMSP	Esclerose múltipla Secundariamente Progressiva
EMPP	Esclerose múltipla Primariamente Progressiva
HA	Hipertensão Arterial
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
LA	Líquido Amniótico
LM	Líquido Meconial
ND	Não disponível
PA	Pressão Arterial
PV	Parto vaginal
PC	Parto Cesário
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	ESCLEROSE MÚLTIPLA - CONSIDERAÇÕES	19
2.2	O PARTO	22
2.2.1	Estágios do parto	23
2.2.1.1	Sinais do início do parto	23
2.2.1.2	Primeiro estágio do parto	24
2.2.1.3	Segundo estágio do parto ou período expulsivo	25
2.2.1.4	Terceiro estágio do parto	26
2.2.2	Duração do parto	26
2.2.2.1	Duração do período expulsivo	26
2.2.3	Intercorrências no parto	27
2.2.4	Intervenções no parto	30
2.2.4.1	Intervenções no 1º estágio	30
2.2.4.2	Intervenções no 2º estágio	30
2.3	O PUERPÉRIO	31
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO GERAL	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4	METODOLOGIA	33
4.1	DESENHO DO ESTUDO	33
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	33
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	33
4.4	MÉTODO DE REGISTRO DAS VARIÁVEIS ANALISADAS	33
4.5	VARÁVEIS ANALISADAS	34
4.6	ASPECTOS ÉTICOS	34
4.7	APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA	35
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
5	RESULTADOS	36
5.1	CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES	36
5.2	CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO	37
5.3	CARACTERÍSTICAS DO PARTO	39
5.4	CARACTERÍSTICAS DA VIA DE PARTO	41

6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÕES	50
8	PERSPECTIVAS DO ESTUDO	51
9	RECOMENDAÇÕES	52
	REFERÊNCIAS	53
	GLOSSÁRIO	58
	APÊNDICE A - Questionários para mulheres com e sem Esclerose Múltipla que engravidaram e tiveram seus RN	60
	APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	66
	APÊNDICE C - Carta ao Editor “<i>Month of Birth Does Not Seem to Interfere with the Development of Multiple Sclerosis Later in Life in Brazilian Patients</i>”	67
	APÊNDICE D - Artigo “<i>The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis</i>”	70
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG	77

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica inflamatória e degenerativa do sistema nervoso central (SNC), fazendo parte do grupo das afecções desmielinizantes inflamatórias idiopáticas. Apresenta prevalência relativamente baixa, particularmente na América Latina em comparação com países do hemisfério norte. De etiologia desconhecida, a EM afeta os adultos jovens e é mais prevalente em mulheres em idade fértil. Sendo assim, por ser uma doença típica de pacientes do sexo feminino e jovens, a gravidez na EM torna-se de especial interesse (ALVES-LEON, 2007; FRAGOSO et al., 2009) pois para muitas mulheres com esta patologia, o diagnóstico da doença vem juntamente com a decisão de ser mãe.

A influência da gravidez na EM tem sido um assunto de controvérsias por longo período (ZAFFARONI; GHEZZI, 2000). Anos atrás, mulheres com EM eram desencorajadas a ter seus filhos, pois os médicos acreditavam que a gravidez seria prejudicial e elas teriam grandes dificuldades de cuidar das crianças devido às incapacidades da doença (DAHL et al., 2008). Até 1950, estudos epidemiológicos sugeriram a gravidez como uma condição relatada para aumento do risco de surtos e um prognóstico ruim. Entretanto estudos atuais indicaram um provável efeito estabilizador da gravidez no curso clínico da EM (SALEMI et al., 2004).

Atualmente não existe evidência que a EM afete a fertilidade, concepção, viabilidade fetal ou o parto. De fato, muitas análises retrospectivas reportam que mulheres com EM não tem um aumento no risco para gravidez ectópica, abortos espontâneos, nascimentos de natimortos ou má formação congênita. Além do mais, estudos indicaram que a doença não parecia ter feitos deletérios no desenrolar da gravidez ou parto (CONFAVREUX et al., 1998; ZAFFARONI; GHEZZI, 2000). Estudos atuais demonstram que a gravidez é protetora para a mulher com EM, principalmente no terceiro trimestre. Observações na redução dos níveis séricos dos linfócitos T helper durante a gravidez, teoricamente, tem um efeito mediador no curso da EM. Alguns autores sugerem que o sucesso da gravidez requer a supressão do Th1 pelo tipo de resposta imune Th2 (AIRAS et al., 2008; NEUTEBOOM et al., 2009). Entretanto, recentes estudos indicam que outras trocas imunológicas contribuem para proteger o feto do ataque do sistema imunológico materno (IORIO et al., 2009; BORCHERS et al., 2010).

Resultados de diferentes estudos mostraram que a comparação da frequência desses surtos no ano antes da gravidez (chamados de pré-gravidez), sofre redução durante a gestação. Contudo, nos primeiros três meses de pós-parto ocorre aumento da recorrência de surtos, e a taxa de surtos é significativamente maior (CONFAVREUX et al., 1998; DE LAS HERAS et al. 2007; DAHL et al., 2008; FRANKLIN; TREMLETT, 2009; LIGUORI et al., 2009). Depois do 2º trimestre e pelos 21 meses seguintes a taxa de surtos diminui ligeiramente (KOLIBA; ZAPLETALOVA; PETZEL, 2005; JALKANEN; ALANEN; AIRAS, 2010). Além disso, terapias atuais dão a mulher mais chances de estarem fisicamente ativas e capazes no nascimento dos bebês, assim como no cuidado com eles. Logo, a associação entre EM e gravidez, parto, trabalho de parto e amamentação não é rara levando a dúvida aceitável se uma influenciara a outra.

O parto vaginal dirigido por ser mais parecido com o fisiológico tem suas vantagens sobre a cesariana. O corpo da mulher foi preparado para isso, a recuperação é mais rápida, há menos chances de hematomas ou infecções e menor risco de complicações para a mãe. Atualmente o parto vaginal não é tão doloroso porque existem procedimentos para que ele ocorra em níveis algícos menos intensos que antigamente (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004; BARACHO et al., 2007). Por outro lado, estudos demonstram que a taxa de cesariana em mulheres com EM é mais alta do que partos vaginais.

Pouca relevância tem sido dada ao estudo dos motivos pelos quais os partos cesários realizados em mulheres com EM ocorrem com maior frequência que os partos vaginais (DAHL et al., 2006). Dados relacionados com o nascimento e riscos com o neonato são importantes para mulheres com EM que estejam planejando engravidar e dar a luz. De acordo com estudos recentes, e como já foi dito anteriormente, no último trimestre da gravidez os sintomas da EM são reduzidos. Assim, o desejo quanto à via de parto demonstrado pela paciente deve ser levado em conta pelos obstetras e neurologistas, considerando que os atuais estudos mudaram a visão dos efeitos deletérios da EM na gravidez e da necessidade de interrupção desta.

Atualmente vários estudos demonstram que partos realizados pela cesariana são em maior número que partos vaginais em pacientes com EM (DAHL et al., 2006; DAHL et al., 2008). Os motivos pelo quais os partos do tipo cesariana são mais frequentes que os partos vaginais é uma questão a ser discutida, se considerarmos

que o parto natural (vaginal) traz menos complicações para a mãe e a recuperação é mais rápida (BARACHO et al., 2007).

Esta dissertação de mestrado está inserida em uma das linhas de pesquisa do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, área de concentração em Neurociências, relacionada ao estudo das doenças desmielinizantes. Devido ao caráter multiprofissional o curso possibilita a integração de várias especialidades da área de saúde, proporcionando um intercâmbio de conhecimentos. Desta forma, temas de interesse comuns são estudados com diversas visões.

Tendo em vista os questionamentos surgidos pela influência da EM na gravidez, da gravidez na EM que rodeiam não somente as pacientes e familiares, mas como a equipe médica na escolha da via de parto, a autora, fisioterapeuta, com especialização em Osteopatia, realizou investigação para analisar os fatores associados à via de parto em pacientes com EM, motivo desta dissertação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA - CONSIDERAÇÕES

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune mediada por células T, que cursa com desmielinização de áreas do sistema nervoso central. É tipicamente caracterizada por episódios recorrentes de disfunção neurológica que refletem as alterações imunológicas. A estes períodos de surtos intercalam-se períodos de graus variáveis de remissão clínica (FERNANDES et al., 2007) sendo o curso da doença heterogêneo (D'HOOGHE et al., 2010). Definidos por critérios clínicos, os surtos são geralmente eventos inflamatórios focais do SNC (D'HOOGHE et al., 2010). Sua ocorrência é em grande parte imprevisível e o grau de recuperação varia. A maioria dos pacientes começa com um distúrbio recorrente-remitente, com o tempo e a idade a taxa de recidiva diminui e muitos pacientes mudam para uma forma secundariamente progressiva (D'HOOGHE et al., 2010).

Segundo Alves-Leon (2007) a EMRR é a forma clínica da doença caracterizada por surtos de duração mínima de 24 horas. Estes surtos são seguidos por recuperação parcial ou total dos sintomas, separados por intervalos de estabilidade clínica, remissão, de no mínimo trinta dias de duração sem progressão. A forma EMSP é caracterizada quando após alguns anos (em média dez anos), os surtos tendem a ser menos freqüentes e seguidos de recuperações menos evidentes, desta forma havendo o acúmulo de seqüelas, com piora lenta e gradativa do quadro neurológico. A forma clínica primariamente progressiva (EMPP) é caracterizada quando os pacientes iniciam o quadro clínico com sinais e sintomas progressivos desde o início da doença (ALVES-LEON, 2007).

Segundo Poser, os sintomas neurológicos na apresentação clínica da doença são manifestações das reações inflamatórias refletindo a agressão de diferentes áreas desmielinizadas em diversos pontos do SNC, o que caracteriza a distribuição da doença “no espaço”, e por ocorrerem em diferentes momentos, a “distribuição no tempo (POSER et al., 1983). Atualmente o diagnóstico da doença baseia-se nos critérios de McDonald e colaboradores (2001), revistos por Polman e colaboradores (2011) fundamentado nos conceitos de Poser. O diagnóstico deve ser revisto frequentemente durante o acompanhamento e evolução dos pacientes (POLMAN et al., 2011).

As incapacidades dos pacientes com EM são avaliadas através da utilização de escalas onde o acometimento dos sistemas funcionais neurológicos (tronco-cerebral, cerebelar, piramidal, esfíncteres, mental, sensitivo, visual) e outros sintomas e sinais, são pontuados. Esta pontuação é somada gerando a pontuação da escala de incapacidade expandida (EDSS), proposta por Kurtzke, a qual possui uma pontuação de 0.0 a 10.0 (KURTZKE, 1983).

A etiologia da EM é desconhecida, apesar de anos de pesquisa em doenças de natureza inflamatória do SNC. Acredita-se que um ou mais antígenos de doenças infecciosas ou proteínas virais vacinais podem ser o gatilho para uma resposta autoimune em indivíduos geneticamente susceptíveis (BORCHERS et al., 2010).

A incidência varia geograficamente, sendo predominante nos países de clima frio e nas regiões do hemisfério norte. No Brasil, a região sudeste é considerada de média prevalência (15/100.000 habitantes), em dados registrados na cidade de São Paulo. Porém até hoje há controvérsias entre a suscetibilidade genética e fatores geográficos, pois há maior incidência entre indivíduos caucasianos, especialmente do norte da Europa. As evidências da participação de fatores genéticos e ambientais vêm de estudos de gêmeos, crianças adotadas, meio-irmãos e riscos de recorrência em famílias (ALVES-LEON, 2007).

Pesquisas recentes estão começando a explorar como o gênero afeta o risco da EM, pois se acredita que a doença seja 2-3 vezes mais comum em mulheres por razões desconhecidas, mas isso pode depender das diferenças nas respostas imunes do sexo feminino. Estas diferenças também podem estar relacionadas com o microquimerismo: durante o período da gestação as células fetais normalmente passam para o sangue materno e podem persistir na circulação da mãe por décadas e isto poderia desempenhar um papel para várias doenças (BASSO et al., 2004; BORCHERS et al., 2010). Contudo, até que se saiba mais, neurologistas que tratam as pacientes com EM devem determinar a melhor forma de abordar estas questões.

O paciente protótipo com EM é uma jovem mulher em idade fértil (COYLE et al., 2004) o que significa que associação entre EM e gravidez (parto, trabalho de parto e amamentação) não é rara levando a dúvida aceitável se uma influenciará a outra. Antes de 1950 a gravidez era considerada como fator de impacto negativo na EM e mulheres jovens afetadas eram desencorajadas a ter filhos (LEIBOWITZ et al., 1967). Nas últimas décadas, muitos trabalhos têm sido publicados sobre o tema da

gravidez na EM e os dias em que as pacientes com EM eram estimuladas a não ter filhos parecem ter ficado no passado, no entanto em alguns países a interrupção da gravidez pela EM ainda é utilizada (FINKELSZTEJN et al., 2011).

Em 1998 um grande estudo prospectivo multicêntrico foi realizado por Confavreux, avaliando a história natural da esclerose múltipla e gravidez. Este estudo incluiu dados de 12 países europeus e mais de cem pesquisadores, com seguimento até dois anos após o parto (FINKELSZTEJN et al., 2011). Com critérios rígidos de avaliação, estudaram 227 gestações em pacientes com diagnóstico de EM por pelo menos um ano. Verificaram que o índice de recaída em comparação com um ano antes da concepção regrediu 70% durante o terceiro trimestre de gravidez e aumentou nos três primeiros meses do pós-parto, apesar de 72% das pacientes não terem apresentado recaídas neste período. Dessa forma, concluíram que a gravidez não alterou o índice global de progressão da doença. Observaram também que mulheres que amamentaram tiveram menos surtos da doença após o parto (FERNANDES et al., 2007). Além disso, em 2004, Vukusic e colaboradores publicaram mais dados sobre este mesmo grupo de mulheres, mostrando que após este aumento inicial a recaída retornou a valores anteriores à gravidez (VUKUSIC et al., 2004; FINKELSZTEJN et al., 2011).

Alguns estudos criteriosos têm demonstrado que não existem efeitos deletérios da EM nos índices de fertilidade, abortamentos, prematuridade ou pré-eclâmpsia, e verificaram que os índices de cesárea, baixo peso ao nascimento, mortalidade infantil ou anomalias congênitas não são diferentes da população geral (CONFAVREUX et al., 1998; FRAGOSO et al., 2009).

Doenças autoimunes mediadas por células T como a artrite reumatóide e a EM tendem a melhorar durante a gravidez em virtude das alterações imunológicas que esta proporciona. As células T helper são subdivididas em duas classes tipo 1 (Th1) que produzem citocinas pró-inflamatórias e tipo 2 (Th2), que produzem citocinas anti-inflamatórias (ALVES-LEON, 2007; NEUTEBOOM; VERBRAAK; VOERMAN, 2009; NEUTEBOOM et al., 2010). A gestação favorece a resposta Th2 relacionada com a melhora da doença neste período, conseqüentemente, mudanças no sistema imunológico favorecem a passagem da mediação celular para humoral (HUTCHINSON, 1993; CONFAVREUX et al., 1998; SARASTE et al., 2007; AIRAS et al., 2008). A melhora clínica da doença é constatada pela diminuição da atividade da

doença, observada pela ressonância magnética (CONFAVREUX et al., 1998) principalmente no terceiro trimestre (NEUTEBOOM; VERBRAAK; VOERMAN, 2009).

O parto não apresenta intercorrências específicas nas portadoras de EM e a via de parto obedece às indicações obstétricas, embora pareça haver uma maior tendência para partos induzidos e indicações de cesariana. Estudos recentes observaram que há um aumento no número de cesarianas eletivas em pacientes com EM e em pacientes que tiveram o parto vaginal houve maior número de induções (CONFAVREUX et al., 1998; CHEN; LIN; LIN, 2009; HELLWIG; AGNE; GOLD, 2009; JALKANEN; ALANEN; AIRAS, 2010). Um estudo realizado em pacientes norueguesas identificou maior freqüência de indução de parto e uso de fórceps, atribuindo a uma tendência para progressão mais lenta no segundo estágio do parto (DAHL et al., 2006). Por outro lado, a realização de cesarianas é mais freqüente em alguns países do que em outros, independentemente da condição patológica materna (FINKELSZTEJN et al., 2011).

Portanto, pode-se observar que poucos estudos têm direcionado o motivo pelos quais partos cesariana são mais freqüentes que partos realizados pela via vaginal e questões freqüentes quanto à via de parto fazem parte da dúvida de vários especialistas na tomada de decisão sobre qual procedimento adotar.

2.2 O PARTO

No último trimestre da gravidez, o feto ocupa quase todo o espaço dentro do útero, e o útero quase todo o espaço dentro da cavidade abdominal, provocando assim alterações fisiológicas maternas (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

O parto é um processo fisiológico que começa na concepção e se completa depois de algumas semanas do nascimento do bebê. O que realmente inicia o começo do parto não é totalmente elucidado (REZENDE, 1991; POLDEN; MANTLE, 1993). Teorias variam de um tempo de vida da placenta predeterminado a algum tipo de resposta de alongamento iniciada conforme o tamanho do feto aumenta. Porém esta última não explica o nascimento prematuro (POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004). A elevação do nível de ocitocina e a produção de prostaglandina são fatores que levam ao estímulo da contração do músculo uterino, desta forma iniciando a expulsão do feto (POLDEN; MANTLE, 1993).

Normalmente, depois de aproximadamente 40 semanas de gestação, o feto é expelido do útero. Os processos fisiológicos pelos quais isto é realizado são chamados de parto. Com o propósito de descrição somente, o parto foi dividido em três estágios (REZENDE, 1991; POLDEN; MANTLE, 1993).

2.2.1 Estágios do parto

2.2.1.1 Sinais do início do parto

Segundo Stephenson e colaboradores (2004), o início do trabalho de parto, acontece principalmente de três maneiras: ruptura do saco amniótico, surgimento de sangramento, ou contrações que se tornam cada vez mais fortes e rítmicas.

Episódios de falso trabalho de parto ocorrem com frequência, geralmente imitando o verdadeiro trabalho de parto com contrações que se tornam mais fortes, longas e em intervalos menores, chamadas de contrações de Braxton Hicks. Estas contrações podem ser fortes o suficiente nos meses finais para causar alguma retração ou dilatação do colo uterino (REZENDE, 1991; POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004), porém se a gestante realizar suaves atividades podem desaparecer. Já as contrações do verdadeiro trabalho de parto não desaparecem com a atividade.

O surgimento de sangramento é a passagem do tampão mucoso que se formou no início da gravidez. Este tampão mucoso age como uma barreira e tem a finalidade de isolar o útero das infecções do mundo externo. Conforme o colo afina e amolece, o tampão se desloca. Ao ser deslocado, ele tende a se soltar da parede uterina e romper alguns vasos sanguíneos (POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

Como sinal de trabalho de parto iminente, a ruptura das membranas é o melhor indicador, já que o rompimento dos vasos sanguíneos provocado pelo deslocamento do tampão mucoso pode acontecer assim que o colo começa a dilatar e amolecer. Entretanto muitos trabalhos de parto continuam sem que as membranas se rompam até o final do primeiro estágio (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

A contração muscular uterina do fundo e do corpo torna-se crescentemente aparente e se estabelece em um padrão regular, contínuo, intenso e doloroso. Uma

vez que isto esteja acontecendo diz-se que o parto começou (REZENDE, 1991; POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004). Alguns autores dividem o trabalho de parto em quatro estágios: Estágio I - período de afinamento e dilatação do colo uterino conforme a descida do bebê, Estágio II - passagem do bebê pelo canal vaginal (período expulsivo), Estágio III - saída da placenta e Estágio IV - pós-parto (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

2.2.1.2 Primeiro estágio do parto

Está dividido em três fases: trabalho inicial ou fase latente, trabalho ativo e trabalho tardio ou de transição.

A fase inicial ou latente do trabalho de parto é geralmente a mais longa porque as contrações são mais leves e ficam no pico por um tempo mais curto do que as contrações tardias. Em média esta fase dura de poucas horas a 10 horas ou mais, tendo como característica principal a retração do colo e uma dilatação de 3 cm (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

A fase ativa do primeiro estágio do trabalho de parto acontece quando a dilatação chega entre 4 a 7 cm e as contrações uterinas estabilizam-se e tornam-se progressivamente mais longas, mais fortes e mais próximas. Para a maioria das mulheres, estas contrações são dolorosas e muitas necessitam de alguma forma de analgesia (POLDEN; MANTLE, 1993). Comumente 95% dos fetos estão em apresentação cefálica e as contrações uterinas exercem um intermitente puxão para cima no segmento inferior do útero e cérvix, enquanto, ao mesmo tempo, aplicam pressão para baixo no feto. Esta combinação abre a cérvix, empurrando o feto contra e através dela (POLDEN; MANTLE, 1993).

O trabalho tardio, ou transição, é marcado por uma dilatação de 7 a 10 cm, contrações fortes, freqüentes, longas e intensas. Sintomas como náuseas, vômitos, tremores nas pernas e sentimentos de desânimo são comuns (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004). O primeiro estágio do parto está completo quando a cérvix alcançou a dilatação, aproximadamente 10 cm de diâmetro. Desta forma permitindo que a cabeça do feto a atravesse, de modo que ele seja capaz de continuar descendo até a vagina (POLDEN; MANTLE, 1993).

2.2.1.3 Segundo estágio do parto ou período expulsivo

O segundo estágio do parto inicia quando a dilatação está completa, ou seja, quando o tempo da dilatação total atinge 10 cm e se encerra com a saída do feto pelo canal vaginal (REZENDE, 1991). Apresenta duas fases: a fase de descida, na qual a cabeça fetal desce para o períneo e a fase perineal onde o feto se desprende e o períneo alonga-se (POLDEN; MANTLE, 1993). Geralmente este estágio requer 20 contrações para as primíparas e 10 ou menos para as múltiparas. A duração média do segundo estágio é de 50 minutos em primigestas e 20 minutos em múltiparas (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004). Os trabalhos de parto mais curtos devem-se a um colo mais frouxo, que oferece menos resistência. Entretanto, segundo alguns autores existe um aumento do tecido conjuntivo do miométrio depois do quinto ou sexto parto, o que diminui a intensidade das contrações uterinas (DANFORTH; SCOTT, 1986). Atualmente, considera-se que um segundo estágio prolongado pode apresentar riscos para a mãe e para o feto, podendo causar neuropatia da superfície pélvica materna e sofrimento fetal. Desta forma o uso de procedimentos como infusão intravenosa de ocitocina, episiotomia, extração á vácuo ou fórceps são utilizados com a finalidade de acelerar o parto (POLDEN; MANTLE, 1993).

O segundo estágio do parto é caracterizado por contrações involuntárias do útero associadas com força voluntária da mãe para empurrar o feto. A posição do feto modifica-se no canal do parto para que possa se acomodar á via de passagem (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004). Há frequentemente uma mudança no tempo das contrações; elas podem se tornar mais espaçadas e mais curtas, porém permanecem intensas. Esta ação contínua do músculo uterino reduz o tamanho do útero expelindo o feto para dentro da vagina. Este processo na maioria das mulheres é acompanhado por um desejo de esforço expulsivo. O diafragma e os músculos abdominais são induzidos a agir para ajudar a empurrar o feto para fora do corpo da mãe. A superfície pélvica dilata-se sob a pressão, os músculos puborretais e pubococcígeos são separados e empurrados para o lado de fora, os tecidos moles do assoalho pélvico alongam-se para formar um canal que se forma a partir do cóccix. Este canal ressalta-se e é direcionado anteriormente, dando condições do assoalho pélvico esticar-se suficientemente para que o feto possa passar. Esta

liberação do feto pode ser facilitada por uma episiotomia (POLDEN; MANTLE, 1993).

O segundo estágio do parto comumente é muito menor que o primeiro, e finaliza-se com o nascimento do bebê (POLDEN; MANTLE, 1993; DANFORTH; SCOTT, 1986).

2.2.1.4 Terceiro estágio do parto

O Terceiro estágio do parto é a passagem da placenta, uma vez que ela tenha se soltado da parede uterina. A placenta geralmente separa-se da parede uterina espontaneamente, 5 a 10 minutos após o nascimento do bebê, quando uma redução repentina no tamanho da cavidade uterina resulta em redução da área placentária. Se a placenta não se separar em 10 minutos, será removida manualmente com anestesia adequada administrada à mãe (POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

2.2.2 Duração do parto

Segundo alguns autores, o limite máximo para um parto é de 24 horas. Pesquisas realizadas na Noruega encontraram uma duração média de 8 horas para primíparas e 5 horas para multíparas (POLDEN; MANTLE, 1993).

2.2.2.1 Duração do período expulsivo

A duração do período expulsivo que poderia ser classificada como normal permanece ainda não determinada. De acordo com o *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, a duração normal seria de três horas em primíparas com analgesia, duas horas em primíparas sem analgesia, duas horas em multíparas com analgesia e uma hora em multípara sem analgesia. Para Rezende (1991) no período final da expulsão quando o pólo cefálico é visível através da fenda

perineal o desprendimento deve ocorrer dentro de 30 minutos no máximo (REZENDE, 1991).

No entanto, esses limites podem variar de acordo com a definição de período expulsivo e estudos bem desenhados para validar esses pontos de corte ainda não estão disponíveis.

2.2.3 Intercorrências no parto

Embora possa parecer que o parto normal ocorra de maneira bem previsível e que as fases do trabalho de parto sejam bem definidas, na prática isso não é observado. Ocasionalmente intercorrências podem acontecer e desviar o curso normal de um parto vaginal. Situações como contrações que não causam dilatação cervical, não há a descida do feto, atrasos no progresso representam complicações no trabalho de parto e são geralmente chamadas de distócia (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

Quando o parto pára no procedimento de fase para fase é dito que ocorreu uma falha no progresso. Há uma variedade de causas para que isto ocorra, por exemplo, as contrações podem ser insuficientes, pode haver desproporção cefalopélvica ou pode acontecer falha na dilatação da cérvix (POLDEN; MANTLE, 1993).

Além disso, o fornecimento de sangue oxigenado através da placenta pode ser prejudicado, havendo uma redução provocando uma hipóxia. A hipóxia fetal é a causa mais comum de sofrimento fetal, pode ser devida à pressão no cordão separação prematura da placenta, hipertonia do músculo uterino ou hipertonia dos vasos sanguíneos maternos (POLDEN; MANTLE, 1993).

A mãe pode apresentar uma angústia emocional materna associada ao medo, dor e aparente falta de progresso. Há também uma tendência da mãe apresentar cetonas e proteínas na urina mais facilmente sob um estresse como o do parto (POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

Além dessas complicações existem episódios de má apresentação, isto ocorre quando a parte que se apresenta for outra que não o vértice da cabeça fetal, por exemplo, as nádegas, braços ou face que, portanto nascerá primeiro

(REZENDE, 1991; POLDEN; MANTLE, 1993). Pesquisas recentes revelam que aproximadamente 3% dos fetos apresentam primeiramente as nádegas (apresentação pélvica) (AMORIM et al., 2010). Uma apresentação pélvica é perigosa por causa da pressão intermitente na cabeça, que vem em seguida da parte dominante do útero. Além disso, a cabeça fetal, que é a parte mais larga, não estará moldada ao canal ósseo do nascimento, então poderá haver o risco de desproporção cefalopélvica (DCP) (NISWANDER, 1987; POLDEN; MANTLE, 1993; AMORIM et al., 2010).

Quando não ocorre o padrão de polaridade uterina ideal há uma ação desordenada nas contrações uterinas causando dor e improdutividade. Além disso, há presença de hipertonia do segmento uterino inferior, alterações na polaridade perdendo a dominância fundal, contrações independentes e fora de sequência do útero e rigidez cervical (distócia cervical) (POLDEN; MANTLE, 1993).

Segundo Rezende (1993) a pelve é uma cavidade continua com o abdômen e tem a função de sustentar o tronco, promovendo uma comunicação com os membros inferiores. A pelve feminina tem ainda a função de proteger os órgãos reprodutores e o feto em desenvolvimento (POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004). Quando a pelve materna é pequena em relação ao feto, quando a saída é estreita, quando houve algum trauma pélvico afetando a saída ou quando há a presença de uma pélvis contraída (um dos diâmetros da pélvis verdadeira é 1 cm menor que a pélvis ginecóide ideal). Portanto, quando a cabeça fetal for fisicamente incapaz de atravessar a pelve materna diz-se que há uma DCP.

A separação parcial ou completa da placenta pode ocorrer antes do nascimento do bebê. O sangue pode ser retido no local ou drenado através da vagina. Quando o sangue é retido, pode penetrar no miométrio causando danos (POLDEN; MANTLE, 1993).

A posição anormal da placenta é uma complicação séria que pode provocar a morte do feto. Placenta prévia é a implantação anormal da placenta na porção inferior do útero, permanecendo neste local ou mesmo cobrindo o colo uterino no termo (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004). Placenta acreta acontece nos casos em que a separação da placenta foi incompleta ou não aconteceu. Quando os vilos coriônicos placentários invadem o miométrio e a separação é muito difícil (POLDEN; MANTLE, 1993).

Polden e Mantle (1993) observaram em seus estudos que quando o vértice não está bem colocado ocorre uma má posição fetal. A malposição mais comum é a OP(occipito-posterior), quando a cabeça do feto entra na pélvis ou vira meia-cavidade de modo que o occipúcio fique em direção ao sacro materno e não à sínfise púbica (POLDEN; MANTLE, 1993).

Ocasionalmente, o cordão umbilical sofre prolapso através do canal vaginal ou da vulva. Para que ocorra o prolapso do cordão é necessário que o saco amniótico seja rompido. A pressão subsequente no cordão pela cabeça durante as contrações, tração ou um ambiente mais frio fora do saco amniótico pode fazer com que o suprimento sanguíneo seja obstruído de modo que o término da parturição é mandatório. Há a possibilidade de o cordão parar ao lado ou mesmo à frente da principal parte que se apresenta dentro do saco amniótico intacto. Este é um sério estado que pode causar sofrimento fetal (POLDEN; MANTLE, 1993).

Devido ao elevado suprimento sanguíneo uterino, a hemorragia pode ocorrer em qualquer estágio do parto, sendo assim é uma intercorrência de total atenção da equipe de obstetrícia.

Estiramento das paredes vaginais e dos grandes lábios vulvares no parto são outras intercorrências que podem resultar em ruptura das veias causando hematoma labial.

Segundo Rezende (1991) há as distócias de colo que são intercorrências importantes para a determinação da via de parto. As distócias mais importantes e mais comuns são: colo septado ocorre quando há um septo no colo, que é uma anomalia congênita que dificulta ou impede a parturição. Rigidez do colo, caracterizada pela dureza, resistência e inextensibilidade do colo. Desta forma, dificultando a dilatação. Ocasionalmente e felizmente muito raramente, poderá estar presente neoplasia maligna cervical que não foi corretamente diagnosticada no curso da gestação. Alterações da contratilidade uterina podem favorecer aparecimento de anel constritivo no corpo uterino (anel de bandi) que impedirá o prosseguimento da parturição fisiológica. O alongamento hipertrófico acarreta dificuldades na boa dinâmica uterina, a progressão do parto é lenta e comumente, não se completa. Além dessas, o edema do colo pode estar presente no trabalho de parto, principalmente nos partos prolongados dificultando a evolução fisiológica da parturição.

2.2.4 Intervenções no parto

2.2.4.1 Intervenções no 1º estágio

O uso de prostaglandinas é habitual quando o amadurecimento da cérvix ainda não tiver ocorrido, normalmente é administrado prostaglandina.

A ocitocina sintética via gotejamento intravenoso por causar contrações uterinas é utilizada quando as contrações são insuficientes e melhor aproveitada quando a cérvix estiver favorável, madura e as membranas rompidas.

A ruptura artificial das membranas (RAM), às vezes chamada de indução cirúrgica, pode ser utilizada quando há falha no progresso (POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

2.2.4.2 Intervenções no 2º estágio

A episiotomia é uma incisão no períneo realizada para aumentar a abertura vaginal. É um procedimento obstétrico que pode ser realizado de duas formas: uma incisão na linha média e outra na linha mediolateral (KARAÇAM; EROGLU, 2003). Pode ser administrada anestesia local para aliviar a dor da incisão. O Objetivo da episiotomia, normalmente é acelerar o parto ou evitar o estiramento excessivo dos tecidos adjacentes (POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004; AMORIM et al., 2010).

Parto com Fórceps pode ser necessário quando há falha no progresso, para acelerar o parto com sofrimento fetal ou quando há estafa materna, esgotamento ou quando um mínimo de esforço materno for desejável como nos casos de deficiência cardíaca, fibrose cística, pressão sanguínea elevada ou para abreviação do período expulsivo (POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

A cesariana é o parto realizado através de incisões cirúrgicas na parede abdominal e uterina. Pode ser classificado como “eletivo”, quando a cesariana foi escolhida previamente por razões específicas, ou “urgente” quando se necessita terminar o parto em bases seguras (POLDEN; MANTLE, 1993; STEPHENSON; O'CONNOR, 2004). As quatro indicações gerais para a cesariana são: quando o parto do bebê é necessário, mas não pode ser induzido; quando o trabalho de parto

apresenta risco para o feto ou a mãe; quando a distócia fetal e materna contra-indica um parto vaginal e quando situação de emergência requer parto imediato não sendo possível um parto vaginal. Especificamente, indicações para cesariana incluem falha na evolução, DCP, mal-apresentação, sofrimento fetal, hipertensão gestacional, descolamento da placenta, placenta prévia, retida ou acreta, prolapso do cordão umbilical, diabetes mellitus, herpes genital, incompatibilidade de fator Rh, parto com fórceps malsucedido, cirurgia cesariana repetida (STEPHENSON; O'CONNOR, 2004).

2.3 O PUERPÉRIO

É a fase final da gravidez e parto. Período de 6 a 8 semanas seguintes ao parto nas quais o trato vaginal da mulher retorna a um estado não-grávido. Este processo de retorno chama-se de “involução”, com início após a saída da placenta. Quando a placenta é separada do útero, a produção de hormônio placentário cessa, causando um declínio nos níveis de estrogênio e progesterona (POLDEN; MANTLE, 1993).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar os fatores determinantes da via de parto em pacientes com Esclerose múltipla.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a freqüência da via de parto em gestantes com EM comparando com controles saudáveis.
- Comparar as indicações da via de parto em pacientes com EM e controles saudáveis.
- Descrever a freqüência da preferência materna à via de parto
- Avaliar a influência dos surtos da EM durante a gestação como fator determinante da via de parto.
- Descrever a evolução do segundo estágio do parto em pacientes com EM, comparando-as com controles saudáveis.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente trabalho tratou-se de estudo de caso-controle.

O presente estudo analisa uma coorte de pacientes com EM e controles que fazem parte de outra análise que avalia o ciclo grávido puerperal.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes incluídas (casos): Foram convidadas a participar da pesquisa pacientes que tiveram o diagnóstico de EM pelos critérios de McDonald e colaboradores (2001), revistos por Polman e colaboradores (2011) acompanhadas no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro no ambulatório de doenças desmielinizantes, de todas etnias, independentes da idade que engravidaram e tiveram seus RN durante ou após o diagnóstico da esclerose múltipla.

Indivíduos controles: Mulheres saudáveis do serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Gafreé e Guinle pareadas por idade e paridade na proporção de dois controles para cada caso que tiveram seus RN na maternidade do Hospital Gafreé e Guinle.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas aquelas que apresentavam outras doenças desmielinizantes e pacientes que engravidaram antes do diagnóstico de esclerose múltipla.

4.4 MÉTODO DE REGISTRO DAS VARIÁVEIS ANALISADAS

O instrumento de registro para as variáveis a serem analisadas foi constituído de questionários (APÊNDICE A) aplicados pela autora durante a consulta

ambulatorial, após autorização das mesmas e assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B). Quando necessário houve acesso ao prontuário médico para obtenção de dados que não fossem informados na entrevista por esquecimento ou desconhecimento das participantes entrevistadas. A pesquisa foi desenvolvida no período de Janeiro de 2009 a Janeiro de 2011.

4.5 VARÁVEIS ANALISADAS

Nas pacientes com EM: idade de início dos sintomas, naturalidade, etnia, escolaridade, forma da doença, tempo de doença ao engravidar, EDSS no diagnóstico, número de surtos por ano de doença, número de surtos antes e durante cada gestação, paridade, gestação planejada ou não, número de abortos, intercorrências na gestação, EDSS antes e durante a gestação, idade no parto, desejo ao parto vaginal, orientação do obstetra quanto à via de parto, indicação à cesariana, duração do segundo estágio do parto, indução do parto e as complicações no parto, tipo de anestesia.

Nos controles: idade na gestação, naturalidade, etnia, escolaridade, paridade, gestação planejada ou não, número de abortos, intercorrências na gestação, idade no parto, desejo ao parto vaginal, orientação do obstetra quanto à via de parto, indicação à cesariana, duração do segundo estágio do parto, indução do parto, complicações no parto, tipo de anestesia.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Todas as pacientes convidadas a participar da pesquisa foram esclarecidas quanto à sua inclusão e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Resolução CNS Nº 196/96), previamente ao início da coleta dos dados (APÊNDICE B), autorizando sua participação no estudo. A privacidade e a segurança das pacientes, bem como a confidencialidade dos dados obtidos e armazenados foram garantidos, em atenção aos aspectos éticos e legais envolvidos.

Não há riscos e quanto aos benefícios, o presente estudo auxiliará não somente neurologistas, mas como obstetras e pacientes na escolha e decisão da via de parto.

4.7 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) sob o nº 01/2012 (ANEXO A).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis estudadas foram alocadas em planilha Excel e submetidas à análise estatística pelo SPSS (*Statistical Package for the Social Science*), versão 14.0.

Foram calculadas as medidas descritivas como média, mediana e desvio padrão e foi utilizado o teste t para as variáveis quantitativas. Além disso, para testar associação entre duas variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Foram consideradas estatisticamente significativas valores de p menores ou iguais a 5%.

Para o cálculo do “odds ratio” aplicou-se o modelo de regressão logística simples tendo como variável dependente a esclerose múltipla (ter ou não ter a doença).

5 RESULTADOS

Foram entrevistadas 115 mulheres, sendo 33 com esclerose múltipla (EM) e 82 do grupo controle (sem EM ou sem qualquer outra doença neurológica). No total, 129 gestações foram analisadas, 43 gestações oriundas do grupo com EM e 86 gestações do grupo controle.

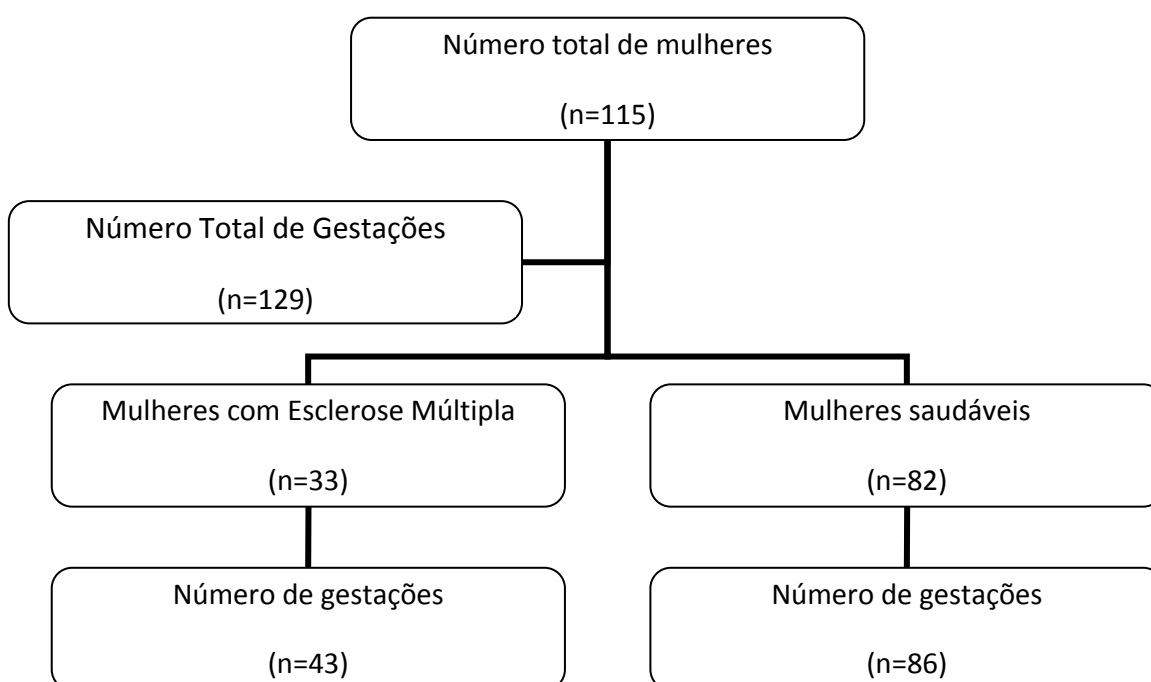


Figura 1: Procedência das gestações incluídas neste estudo

5.1 CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES

Das pacientes incluídas neste estudo, 42% do grupo EM apresentaram nível superior e nos controles 25,6%.

Em relação á forma da doença, 93,9% apresentaram a forma recorrente-remitente e 6,1% a forma secundariamente progressiva.

A média de idade das pacientes EM no início dos sintomas foi de 23,7 anos; Todas as pacientes com EM eram naturais do Estado do Rio de Janeiro e nos controles, 76,8%;

Quanto a Etnia, 75,8% das pacientes com EM eram brancas e no grupo controle, 70,7%.

Apenas um caso de história familiar positiva para a doença,

A média do tempo de doença ao engravidar: pacientes com EMRR = 5,2 anos e pacientes com EMSP = 4,0 anos.

A média dos surtos no ano anterior a gestação: pacientes com EMRR= 2,0 e pacientes com EMSP= 1,0.

O EDSS médio no diagnóstico: pacientes com EMRR= 3,4 e pacientes com EMSP = 5,8.

O EDSS médio antes da gestação: pacientes com EMRR = 1,1 EMSP= 0,3.

A média de surtos por ano da doença: pacientes com EMRR= 8,0 e pacientes com EMSP= 2,3.

5.2 CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO

Durante o período gestacional 83,7% das pacientes com EM não apresentaram surtos da doença. Das pacientes que os apresentaram (n=6), três apresentaram um surto no primeiro trimestre, uma apresentou um surto no segundo trimestre e duas apresentaram um surto no terceiro trimestre. A média dos surtos relacionados às formas da doença encontram-se na tabela 1.

Em 66,7% das pacientes com EM a gravidez foi planejada e nas mulheres do grupo controle 53,5%.

Das gestações de mães com EM 86,0% sentiram-se satisfatoriamente orientadas por seus neurologistas em relação à interação da doença com a gravidez e 65,1% não se sentiram satisfeitas com os esclarecimentos recebidos por seus obstetras.

Não houve uso de álcool ou tabaco durante a gestação em pacientes com EM e no grupo controle.

Pacientes com EM e controles apresentaram igual percentual para paridade: 48,8% eram primíparas e 51,2% multíparas (p valor= 1,000).

Tabela 1: Medidas descritivas das características relacionadas à doença nas gestações de pacientes com EM. Município do Rio de Janeiro, 2012

Características	n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Forma						
EMRR	40	5,2	4,0	3,7	0,0	13,0
EMSP	3	4,0	3,0	2,6	2,0	7,0
Surto na gestação						
EMRR	39	0,2	0,0	0,4	0,0	0,0
EMSP	3	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0
EDSS na gestação						
EMRR	36	0,3	0,0	0,8	0,0	0,0
EMSP	3	0,8	0,0	1,4	3,5	2,5

O EDSS médio na gestação para a forma EMRR foi 0,35 e para a forma EMSP 0,8.

Quanto aos abortos, 79,1% não apresentaram nenhum aborto e 20,9% apresentaram um ou mais abortos. No grupo controle, 81,4% não apresentaram abortos e 18,6% apresentaram um ou mais. O resultado do teste qui-quadrado não mostrou associação entre abortos de pacientes EM e controles (valor de $p = 0,937$).

São mostradas na tabela 2 as intercorrências durante a gestação em pacientes com EM e controles.

Tabela 2: Distribuição percentual de intercorrências na gestação das pacientes com EM e controles, Rio de Janeiro, 2012

Intercorrência	EM		Controles	
	n	%	n	%
Nenhuma	22	51,2	48	55,8
1 surto	5	11,6	-	-
Ameaça de parto pré-maturo	1	2,3	-	-
Anemia	4	9,3	2	2,3
Aumento da pressão arterial	2	4,7	2	2,3
Fratura de membro superior	1	2,3	-	-
Pneumonia	1	2,3	-	-
Pré-eclâmpsia	2	4,6	1	1,2
Sangramento	1	2,3	-	-
Candidíase	-	-	2	2,3

Intercorrência	EM		Controles	
	n	%	n	%
Hemorroidas	-	-	1	1,2
Infecção urinária	4	9,3	27	31,4
Prematuridade	-	-	1	1,2
Pielonefrite	-	-	1	1,2
Sufrimento fetal	-	-	1	1,2
Total	43	100,0	86	100,0

EM = Esclerose múltipla

5.3 CARACTERÍSTICAS DO PARTO

A média da idade no parto das pacientes com EM foi de 28,6anos e controles 28,7 anos.

Em relação ao desejo ao parto vaginal, 70,7% das pacientes com EM o desejavam e no grupo controle 51,2%. Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre essas variáveis (valor de $p=0,037$) (Tabela 3).

Em relação à indicação da via de parto, a cesariana foi indicada em 48,8% das pacientes com EM pela doença, em 25,6%% devido à intercorrências obstétricas e 4,7% optaram por esta via. No grupo controle 48,8% tiveram a cesariana indicada por intercorrências obstétricas e em 12,8% havia a preferência ao parto cesáreo (Tabela 3).

Em 90,7% das pacientes com EM o obstetra sugeriu a via de parto e no grupo controle 67,4%. Além disso, em 74,4% das pacientes com EM foi sugerido a cesariana e 16,3% a via vaginal (Tabela 3).

Na tabela 3 estão apresentadas as justificativas usadas pelo obstetra para sugestão da via de parto nas pacientes EM e nas pacientes do grupo controle.

As intercorrências (causas) obstétricas que influenciaram o obstetra na justificativa da eleição da via de parto nas pacientes EM e controles estão discriminadas na tabela 4.

Tabela 3: Características do parto em pacientes com EM e controles. Município do Rio de Janeiro, 2012

Características	EM		Controles		Total		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
Desejo ao parto vaginal							0,037
Sim	29	70,7	44	51,2	73	57,5	
Não	12	29,3	42	48,8	54	42,5	
Total	41	100,0	86	100,0	127*	100,0	
Via de parto							0,046
Parto cesáreo	34	79,1	53	61,6	87	67,4	
Parto vaginal	9	20,9	33	38,4	42	32,6	
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0	
Planejamento da gravidez							0,089
Sim	28	66,7	46	53,5	74	57,8	
Não	14	33,3	40	46,5	54	42,2	
Total	42	100,0	86	100,0	128*	100,0	
Indicação ao parto cesáreo							0,000
EM	21	48,8	-	-	21	16,3	
Parto vaginal**	9	20,9	33	38,4	42	32,6	
Causa obstétrica	11	25,6	42	48,8	53	41,1	
Desejo parto cesáreo	2	4,7	11	12,8	13	10,1	
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0	
Sugestão do obstetra							0,004
Sim	39	90,7	58	67,4	97	75,2	
Não	4	9,3	28	32,6	32	24,8	
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0	
Sugestão do obstetra (qual)							0,043
Sim, parto cesáreo	32	74,4	42	48,8	74	57,4	
Sim, parto vaginal	7	16,3	16	18,6	23	17,8	
Não, paciente desejava PV	2	4,7	15	17,4	17	13,2	
Não, paciente desejava PC	2	4,7	11	12,8	13	10,1	
Parto vaginal**	-	-	2	2,3	2	1,6	
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0	
Justificativa da eleição ao parto cesáreo							0,000
Causa obstétrica	11	25,6	42	48,8	53	41,1	
Desejo da paciente	2	4,7	11	12,8	13	10,1	
EM	21	48,8	-	-	21	16,3	
Parto vaginal**	9	20,9	33	38,4	42	32,6	
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0	

* Somatório diferente das 129 gestações por apresentar ausência de informação na variável.

** número de partos vaginais ocorridos nas amostras que não influenciaram a indicação ao parto Cesário, mas entraram na tabela para acerto estatístico.

PC= parto Cesário.

Tabela 4: Intercorrências obstétricas (causas) que influenciaram na indicação do parto cesáreo segundo EM e controles. Município do Rio de Janeiro, 2012

Indicação ao parto cesáreo	EM		Controles		Total	
	N	%	N	%	N	%
1º filho com onfalocele	-	-	1	1,2	1	0,8
Distócia de colo e aminiorrexe	-	-	1	1,2	1	0,8
Ligadura de trompas	3	7,0	4	4,7	7	5,4
Aminiorrexe	-	-	4	4,7	4	3,1
Apresentação pélvica	-	-	1	1,2	1	0,8
Aumento da PA	2	4,7	2	2,3	4	3,1
Circular de cordão	3	7,0	-	-	3	2,3
DCP	-	-	11	12,8	11	8,5
Desejo da paciente	2	4,7	11	12,8	13	10,1
Distócia de apresentação	-	-	1	1,2	1	0,8
Distócia de colo	1	2,3	1	1,2	2	1,6
EM	21	48,8	-	-	21	16,3
Feto morto	-	-	1	1,2	1	0,8
Gestação pós-termo	-	-	1	1,2	1	0,8
Hemorroidas	-	-	1	1,2	1	0,8
Insuficiência placentária	-	-	1	1,2	1	0,8
Iteratividade	-	-	9	10,5	9	7,0
Placenta prévia	-	-	1	1,2	1	0,8
Prolapso da válvula mitral	1	2,3	-	-	1	0,8
PV*	9	20,9	33	38,4	42	32,6
Sofrimento fetal	1	2,3	0	0,0	1	0,8
Sofrimento fetal agudo	-	-	2	2,3	2	1,6
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0

PA = pressão arterial, DCP = desproporção cefalo-pélvica, EM = esclerose múltipla, PV *= Nºde partos vaginais ocorridos nas amostras que não influenciaram na indicação mas entraram na tabela como acerto estatístico.

5.4 CARACTERÍSTICAS DA VIA DE PARTO

As intercorrências ocorridas no parto de pacientes EM comparadas às ocorridas no grupo controle estão mostradas na tabela 5.

Em relação à via de parto, nas pacientes com EM a via mais incidente foi a cesariana, 79,1%. No grupo controle 61,6% teve parto cesáreo (valor de $p=0,046$) (Tabela 3).

Em 65,1% das pacientes com EM a cesariana foi eletiva, e 14,0% de urgência. No grupo controle 55,8% a cesariana foi eletiva, e 5,8% de urgência.

As características relacionadas ao segundo estágio do parto vaginal (período expulsivo) estão apresentadas na tabela 6. Na tabela 7 foi apresentada a Odds ratio do tempo de expulsão do período expulsivo. Assim, a OR (rápido em relação à normal) é de 4,015 (IC 95%= 1,102-14,626) e a OR (longo/fórceps em relação à normal) é 1,147 (IC 95% 0,200-6,565)

É mostrada na tabela 6 a utilização da anestesia nos partos das pacientes EM comparadas as pacientes do grupo controle.

Tabela 5: Distribuição percentual das intercorrências no parto em pacientes com EM e controles. Município do Rio de Janeiro, 2012

Intercorrência	EM		Controles		Total	
	N	%	n	%	n	%
Nenhuma	36	83,7	76	88,4	112	86,8
Aminiorrexe	-	-	1	1,2	1	0,8
Aspiração de líquido meconial	-	-	1	1,2	1	0,8
Aspiração de líquido amniótico	2	4,7	2	2,3	4	3,1
Aumento da PA	2	4,7	-	-	2	1,6
Circular de cordão	2	4,7	-	-	2	1,6
Circular de cordão/Amniorrexe	1	2,3	-	-	1	0,8
DCP	-	-	2	2,3	2	1,6
Falecimento de um feto	-	-	1	1,2	1	0,8
Incompatibilidade fator RH	-	-	1	1,2	1	0,8
Neomorto	-	-	1	1,2	1	0,8
Parada de progressão	-	-	1	1,2	1	0,8
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0

Tabela 6: Características da via de parto segundo a EM e controles. Município do Rio de Janeiro, 2012

Características	EM		Controles		Total	
	N	%	N	%	N	%
Tipo de cesariana						
Eletiva	28	65,1	48	55,8	76	58,9
Urgência	6	14,0	5	5,8	11	8,5
Parto vaginal	9	20,9	33	38,4	42	32,6
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0
Período expulsivo						
Longo	1	11,1	3	9,1	4	9,5
Rápido	7	77,8	4	12,1	11	26,2
Normal	-	-	25	75,8	25	59,5
Fórceps	1	11,1	1	3,0	2	4,8
Total	9	100,0	33	100,0	42*	100,0
**Anestesia						
Raqui	13	30,2	45	52,3	58	45,0
Peridural	13	30,2	11	12,8	24	18,6
Loco-regional	4	9,3	26	30,2	30	23,3
Geral	4	9,3	-	-	4	3,1
Espinhal	1	2,3	-	-	1	0,8
Nenhuma	3	7,0	2	2,3	5	3,9
Não respondeu	5	11,6	2	2,3	7	5,4
Total	43	100,0	86	100,0	129	100,0

* Total de partos vaginais. **Anestesia ND= 5(pacientes com EM) ND=2 (controles)

Tabela 7: Odds ratio da variável Tempo de expulsão. Município do Rio de Janeiro, 2012

Tempo de "expulsão"	OR	Valor de p	IC 95%
Normal	-	0,109	-
Rápido	4,015	0,035	1,102-14,626
Longo/fórceps	1,147	0,877	0,200-6,565

6 DISCUSSÃO

O presente estudo incluiu a análise de gestações, mantendo o enfoque principal no estudo da via de parto, de pacientes com EM e comparou-as com gestações e a via de parto de mulheres saudáveis.

Como a EM é uma doença que apresenta grande prevalência em mulheres em idade reprodutiva, em muitos casos o diagnóstico da doença vem juntamente com a decisão de ter filhos. Os questionamentos aqui propostos foram estimulados pela alta frequência de cesarianas realizadas em pacientes com EM e pela dificuldade não somente da paciente, mas dos familiares e equipe médica na tomada de decisão da escolha da via de parto. A hipótese do estudo é de que a escolha da via de parto poderia ser influenciada por fatores não obstétricos em gestantes com EM. Assim foram analisadas as variáveis nos dois grupos.

Este estudo encontrou maior frequência do nível de escolaridade (superior) entre as pacientes com EM e baixa escolaridade do grupo controle. Quando se compararam os resultados da escolaridade de pacientes e controles de nossa casuística com os encontrados por outros autores observou-se que Liguori e colaboradores (2009) também encontraram alto nível de escolaridade entre pacientes com EM (média de 15,8 anos de estudo), embora não tenham comparado com controles (LIGUORI et al., 2009).

Jalkanen, Alanen e Airas (2010) e Hellwig, Agne e Gold (2009) em seus estudos epidemiológicos de gestantes com EM descreveram todas as gestantes com a forma EMRR. Já Liguori e colaboradores (2009) descreveram 90,0% de suas pacientes com a forma EMRR, 8,6% EMSP e 1,3% a forma primariamente progressiva. Em nosso estudo, foram encontrados apenas três casos de gestações de pacientes com EM com a forma secundariamente progressiva e 40 casos de gestações de pacientes com forma recorrente-remitente. As formas de EMRR estão associadas a perfis de incapacidade menos graves principalmente a motora (ALVES-LEON, 2007) logo, foi observado que as pacientes com EMRR apresentavam uma qualidade de vida melhor. Conseqüentemente um melhor acesso a prática sexual, planejamento familiar e a gestação. Por outro lado, Jalkanen, Alanen e Airas (2010) descreveram que as pacientes com EMRR tiveram maior necessidade de inseminação artificial (4,9%) comparadas com os controles (0,9%). E ainda, Hulter e Lundberg (1995) descreveram que pacientes com EM avançada

tiveram mudanças na função sexual. No presente estudo não consideramos como pergunta a capacidade/dificuldade para engravidar, mas tão somente as características do parto em pacientes EM e controles.

Em nossa amostra observou-se resultados semelhantes na frequência de paridade entre as pacientes com EM e grupo controle. A frequência de abortos observadas nesse estudo, em ambos os grupos, não apresentou diferenças significantes: em 79,1% das pacientes com EM não os apresentaram e mulheres do grupo controle 81,4%. O número de abortos espontâneos encontrados (pacientes EM 20,9% e controles 18,6%) foi maior do que o observado por Liguori e colaboradores (2009) (15,6%), porém este encontrou 11,4% de abortos provocados por prescrição médica. Entretanto, não é possível comparar esses resultados com aqueles encontrados em países nos quais o aborto é legalizado. Hellwig, Agne e Gold (2009) encontraram em seu estudo uma frequência de abortos espontâneos de 23% e De las Heras e colaboradores (2007) uma frequência de 21,0% de abortos espontâneos.

Nossos dados são concordantes com os da literatura, que mostra o número de surtos ser menor durante a gestação de pacientes com EM e maiores no terceiro trimestre e nos três primeiros meses após o parto (HUTCHINSON, 1993; CONFAVREUX et al., 1998; VUKUSIC et al., 2004; ZHU et al., 2007; HELLWIG; AGNE; GOLD, 2009; LIGUORI et al., 2009; JALKANEN; ALANEN; AIRAS, 2010; NEUTEBOOM et al., 2010), nesse estudo observou-se também uma diminuição dos surtos durante a gravidez 83,7% das pacientes não os apresentaram.

A média da idade no parto nos dois grupos não apresentou diferenças significantes, nas pacientes com EM e foi de 28,6 anos e nas pacientes do grupo controle foi de 28,7, um pouco menor do que o encontrado por Jalkanen, Alanen e Airas (2010) que descreveram uma média de gestantes com 30,5 anos no parto.

Observou-se nesse estudo que em 70,7% das pacientes com EM havia o desejo ao parto vaginal e no grupo controle, 51,2%, estes dados não foram possíveis de comparação com outros autores por serem dados inéditos encontrados pela autora desta pesquisa. Embora Fernandes et al, 2007 tenham encontrado que a indicação à cesariana obedeça estritamente às intercorrências obstétricas, foi observado neste estudo que das 43 gestações de pacientes com EM, 48,8% tiveram indicação à cesariana pela doença, 25,6% por causas obstétricas e 4,7% tinham a

preferência a esta via. No grupo controle 48,8% tiveram indicação à cesariana por causas obstétricas e em 12,8% havia preferência ao parto cesáreo.

Apesar de não haver estudos para comparação, foi considerada a hipótese de que a opinião do obstetra poderia ser um fator importante para a determinação da via de parto, sendo assim observou-se que nas gestações das pacientes com EM 90,7% o obstetra sugeriu a via e no grupo controle 67,4%.

A cesariana foi sugerida em 74,4% nas gestações das pacientes com EM, no grupo controle 48,8%. Devido às condições maternas, o obstetra sugeriu o parto vaginal em 16,3% para as gestações das pacientes EM e no grupo controle 18,6%. Observou-se também que em 4,7% das gestações de pacientes EM o obstetra não sugeriu a via respeitando a preferência materna ao parto cesário e no grupo controle, 12,8%.

Embora Fernandes e colaboradores (2007) descrevam que as causas obstétricas são determinantes da via de parto, nenhum estudo até o presente momento estratificou as intercorrências obstétricas que influenciavam a determinação da via. Sendo assim, quando foram separadas em nosso estudo as causas obstétricas que influenciaram o obstetra na escolha da via de parto, observou-se que havia causas freqüentes em ambos os grupos como: aumento da pressão arterial (PA), distócia de colo, ligadura de trompas e sofrimento fetal. Já as causas obstétricas freqüentes somente nas pacientes com EM foram: oscilação da PA, aminiorrexe e ligadura de trompas. As causas presentes somente no grupo controle: aminiorrexe, apresentação pélvica, distócia de colo, distócia de apresentação, DCP onfalocle apresentada pelo primeiro filho, gestação pós-termo, insuficiência placentária e placenta prévia.

Sendo assim, observou-se que a via de parto predominante foi a cesariana em pacientes com EM, apresentando um resultado de 79,1%, em gestantes saudáveis 61,6% ($p=0,046$) e o principal motivo da indicação da cesariana em pacientes com EM foi a doença. Além disso, observamos que 65,1% das pacientes com EM e 55,8% dos controles a cesariana foi eletiva. Van der Kop e colaboradores (2011) em seu estudo, descreveram que a EM não teve uma associação significativa com a cesariana (OR, 0.94; 95%CI=0.69-1.28; $p=0,69$) ou parto vaginal (OR, 0.78; 95% CI=0.50-1.16; $p=0.20$) e a proporção de cesarianas eletivas foi semelhante entre pacientes EM (18,6%) e controles (16,1%), $p=0,63$ (VAN DER KOP et al., 2011). Chen, Lin e Lin (2009) concluíram em seus estudos que mulheres com EM

tendem à cesariana numa probabilidade maior quando comparadas a mulheres sem histórico de doenças crônicas (CHEN; LIN; LIN, 2009). Encontrado igualmente por Dahl e colaboradores (2008) que observou uma tendência no aumento de indicação de cesarianas em pacientes com EM. Liguori e colaboradores (2009) encontraram 39,4% de partos cesarianas em gestantes com EM. Esses resultados mostram o impacto da EM na indicação de partos cesáreos, mesmo em pacientes que não apresentam intercorrências obstétricas onde há realmente a necessidade de cesariana. Além disso, em alguns casos, essas pacientes poderiam ter realizado o desejo de ter seus filhos pela via de parto vaginal. Conforme Baracho e colaboradores (2007) corroboram em seus estudos, esta é uma via onde a recuperação é mais rápida e há menos riscos às infecções, desta forma, as pacientes EM poderiam ser contempladas com os benefícios da via vaginal. Devemos levar em conta que a indicação de cesariana também é influenciada por fatores sociais, culturais e econômicos e a prática da cesariana eletiva é amplamente disseminada em nosso meio. O Brasil é o segundo país da América Latina em taxas de cesáreas, com 39% em 2002, 45% em 2006, nos EUA as taxas de cesáreas têm aumentado subindo de 20,7% em 1996 para 31,1% em 2006. Embora estes números não indiquem a proporção de cesarianas eletivas eles estão bem além das taxas de cesáreas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que é de 20% (TITA et al., 2009).

A explicação para um aumento no número de cesarianas pode estar no desconhecimento dos obstetras a respeito da interação entre EM e gravidez. Nesse estudo observou-se que apenas 27,9% das pacientes sentiram-se satisfatoriamente informadas pelos obstetras quanto à gravidez e à via de parto no início do pré-natal.

Por outro lado, alguns estudos mostram um aumento no número de partos vaginais. Confavreux e colaboradores (1998) encontraram 76,6% de partos vaginais e 16,8% de cesarianas, assim como Hellwig, Agne e Gold (2009) encontraram 63,0% de partos vaginais e 33,0% de cesarianas. De las Heras e colaboradores (2007) observaram 52,3% de partos vaginais e 11,4% de cesarianas. Acredita-se que por ser a prática dos partos vaginais mais comuns em certos países, há influência no aumento do número desta via de parto. Além disso, os resultados divergentes da literatura podem ser explicados em função dos diferentes níveis de incapacidade motora apresentados pelas pacientes incluídas nos estudos.

Nos estudos de Dahl e colaboradores (2006) foram observados que parturientes com EM apresentam altas taxas de necessidade do uso fórceps para abreviação do período expulsivo (4,0%) quando comparadas à controles (2,6%) ($p=0,06$) e cesariana (8,7%) quando comparadas com controles (8,4%) ($p=0,86$) por apresentar forte tendência a uma lenta progressão no segundo estágio do parto 7,3% no grupo EM, 5,4% nos controles ($p=0,06$; OR= 1,40 CI=0,98-2,00). Desta forma, a fraqueza na musculatura do assoalho pélvico provocada pela doença e maior espasticidade em adição à fadiga e exaustão seriam as causas de um segundo estágio do parto mais lento. E ainda, o desenvolvimento do segundo estágio do parto é influenciado também pela habilidade da mãe de empurrar usando um aumento na pressão da musculatura abdominal. Assim, a fraqueza muscular somada à fadiga e a lentidão do segundo estágio levam a uma maior probabilidade no uso da assistência ao parto vaginal como, por exemplo, o uso do fórceps em algumas pacientes com EM (DAHL et al.; 2005; DAHL et al.; 2008).

Além disso, Lu e colaboradores (2012) observaram que pacientes EM quando expostas a DMD (Drogas Modificadoras da Doença) apresentavam maior tendência a parto assistido (fórceps/ventosas) por apresentarem maior fraqueza neuromuscular levando a exaustão, quando comparadas a pacientes EM que não foram expostas a DMD antes ou durante a gravidez. Jalkanen, Alanen e Airas (2010) observaram também que mães com EM necessitavam de assistência instrumental (extração à vacuum) durante o segundo estágio do parto (16,4%).

Enquanto esses autores mostram em seus estudos um segundo estágio do parto lento, muitas vezes necessitando de assistência, a análise da amostra desse estudo evidenciou um aumento no número de parturientes com EM que tiveram um segundo estágio do parto rápido. Observou-se que 77,8% das pacientes com EM que tiveram seus filhos pela via vaginal tiveram um segundo estágio do parto rápido não apresentando nenhum tipo de fraqueza neuromuscular e nem dificuldades na musculatura abdominal para empurrar não havendo fadiga ou exaustão, quando comparadas a controles, 12,1% (OR=4,015; IC 95%= 1,102-14,626; $p=0,035$).

Observou-se, ainda, que 11,1% das pacientes com EM e 9,1% (OR= 1,147; IC 95%= 0,2-6,565; $p=0,877$) dos controles apresentaram um segundo estágio do parto longo. Além disso, observou-se que 11,1% quando comparadas aos controles 3,0% necessitaram de assistência com uso de fórceps no segundo estágio do parto. Nesse estudo, o bom desenvolvimento das gestantes EM nos diferentes estágios do

parto e os resultados semelhantes nos dois grupos quanto ao uso do fórceps são justificados pelo baixo nível de incapacidade medido pelo EDSS.

Nos estudos de Dalmas e colaboradores (2003) e D'Hooghe e colaboradores (2010) foi observado que havia uma preferência à analgesia peridural nas pacientes com EM, porém isto poderia influenciar no aumento de surtos da doença no pós-parto. No presente estudo observou-se que ocorreu um número significativamente maior de partos de pacientes com EM submetidas à anestesia peridural em comparação com o grupo controle ($p=0,03$). Por fim, observou-se um resultado inverso e maior no grupo controle quando utilizado a raquianestesia ($p=0,02$).

A importância deste estudo reside no fato de ser a primeira descrição da literatura da análise dos fatores associados à via de parto em pacientes com esclerose múltipla. Sabemos que uma variedade de fatores pode influenciar também a escolha da via. Sugere-se que o desejo materno à preferência da via de parto, deve ser considerado quando a mãe estiver fisicamente e clinicamente bem e não apresentar incapacidades decorrentes da doença, como fraqueza neuromuscular.

Portanto, a indicação da via de parto de uma gestante com EM deve ser baseada não somente na avaliação do estado da doença no período gestacional, principalmente no terceiro trimestre, mas também nas intercorrências obstétricas que possam acontecer (como numa gestante que não apresente a doença) e o desejo materno.

Como principal limitação do estudo está o número reduzido de pacientes com EM que tiveram seus filhos pela via de parto vaginal. Como pontos favoráveis e fortalecedores do estudo estão os fatos das pacientes terem sido selecionadas em um centro especializado, permitindo o acesso a uma amostra homogênea e o questionário ter sido aplicado sempre na presença da mesma equipe.

Sugere-se, ainda, que futuros estudos sejam realizados para esclarecimento da fisiologia do parto em gestantes com esclerose múltipla, tais como uma avaliação da qualidade e da força neuromuscular do assoalho pélvico no terceiro trimestre da gravidez e no momento do parto dessas pacientes. Esses estudos poderiam auxiliar não somente a equipe de obstetrícia na interação gravidez e EM, mas também as pacientes e familiares na escolha da via de parto.

7 CONCLUSÕES

- A via de parto mais frequente em gestantes com EM quando comparadas com controles foi a cesariana.
- Na indicação da via de parto em pacientes com EM as intercorrências obstétricas e o desejo da paciente influenciaram, contudo a doença foi o principal fator determinante na indicação da via de parto pelos obstetras, quando comparadas com controles.
- Nas pacientes com EM a preferência ao parto vaginal foi mais frequente que nas mulheres do grupo controle.
- A frequência dos surtos da doença que ocorreram durante a gestação não foi determinante da via de parto nas pacientes com EM.
- O segundo estágio do parto em pacientes com EM, apresentou uma evolução rápida, não sendo influenciado pela doença.

8 PERSPECTIVAS DO ESTUDO

O presente estudo criou um fluxo de acompanhamento especializado para gestantes com EM. As pacientes com EM foram encaminhadas para o serviço de ginecologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) com o objetivo de acompanhamento diferenciado, dentro da perspectiva de instalação de núcleo de pesquisa dessas pacientes. Esse núcleo pretende estar vinculado ao programa de incentivo da CAPES/CNPq de instalação de recém-doutor do Programa de Pós-Graduação em Neurologia da UNIRIO.

9 RECOMENDAÇÕES

Considerando que a prevalência da EM se apresenta em uma população do sexo feminino e em uma faixa etária fértil, o impacto da gravidez na EM é um assunto de especial interesse principalmente na decisão da via de parto. Um bom entendimento dos fatores que influenciam a escolha da via de parto é importante para um gerenciamento adequado e aconselhamento dessas pacientes.

REFERÊNCIAS

AIRAS, L.; SARASTE, M.; RINTA, S.; ELOVAARA, I.; HUANG, Y.; WIENDL, H. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clinical Experimental Immunology*, [S.l.], v. 151, n. 2, p. 235-243, 2008.

ALVES-LEON, S.V. *Doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas do sistema nervoso central*. Clinica médica. São paulo: Manole, v. 1, 2007. p. 1-24.

AMORIM, M.M.R.; PORTO, A.M.F.; PORTO, A.M.F.; SOUZA, A.S.R. Assistance to the second and third periods of labor based on evidence. *Femina*, [S.l.], v. 38, n. 11, p. 583-591, 2010.

BARACHO, E.; MORENO, L.; NORONHA, A.; MENEZES, A.; RODRIGUES, A.; MACHADO, A.; REIS, A.; FERRARI, B.; SILVA FILHO, A. *Fisioterapia aplicada à obstetrícia, uroginecologia e aspectos de mastologia*. Medsi, 4. ed, n. 18, 2007. p. 181-200.

BASSO, O.C; FRYDENBERG, M.; KOCH-HENRIKSEN, N.; BRONNUM-HANSEN, H; OLSEN, J. Multiple Sclerosis in women having children by multiple partners. A population-based study in Denmark. *Multiple Sclerosis*, [S.l.], v. 10, p. 621-625, 2004.

BORCHERS, A.T.; NAGUWA, A.M.; KEEN, C.L.; GERSHWIN, M.E. The implications of autoimmunity and pregnancy. *Journal of Autoimmunity*, [S.l.], v. 34, p. 287-299, 2010.

CHEN, Y.H.; LIN, H.L.; LIN, H.C. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Multiple Sclerosis*, [S.l.], v. 15, n. 5, p. 606-612, 2009.

CONFAVREUX, C.; HUTCHINSON, M.; HOURS, M.M.; CORTINOVIS-TOURNIAIRE, P.; MOREAU, T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *New England Journal Medicine*, [S.l.], v. 339, n. 5, p. 285-291, 1998.

COYLE, P.; FODOR, P.; GIESSER, B.; GUTIERREZ, A.; LYNN, J.; WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; PARDO, L. Multiple sclerosis gender issues: clinical practices of women neurologists. *Multiple sclerosis*, [S.l.], v. 10, p. 582-588, 2004.

D'HOOGHE, M.; NAGELS, G.; D'HOOGHE, T.; DE KEYSER, J.; HAENTJENS, P. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, [S.I.], v. 16, n. 7, p. 773-785, 2010.

DAHL, J.; KJELL-MORTEN, M.; DALTVET, A.K.; GILHUS, N.E. Pregnancy, delivery and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology*, [S.I.], v. 65 p. 1961-1963, 2005.

DAHL, J.; KJELL-MORTEN, M.; DALTVET, A.K.; GILHUS, N.E. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurológica Scandinavica*, [S.I.], v. 113, n. 183, p. 51-54, 2006.

DAHL, J.; MYHR, K.M.; DALTVET, A. K.; GILHUS, N.E. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, [S.I.], v. 255, n. 5, p. 623-627, 2008.

DALMAS, A.F.; TEXIERA, C.; DUCLOY-BOUTHORS, A.S.; KRIVOSIC-HORBER, R. Obstetrical analgesia and anaesthesia in multiple sclerosis. *Annales Francaises d'Anesthésie & de Réanimation*, [S.I.], v. 22, n. 10, p. 861, 2003.

DANFORTH, D.V.; SCOTT, J.R. The relationship between selected variates and the duration of second stage labor. *Journal of Obstetric Gynecology*, [S.I.], v. 10, n. 4, p. 6-9, 1986.

DE LAS HERAS, V.; DE ANDRES, C.; TELLEZ, N.; TINTORE, M. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Multiple Sclerosis*, [S.I.], v. 13, n. 8, p. 981-984, 2007.

D'HOOGHE, M.B.; NAGEL, S.G.; BISSA, Y.V; KEYSER, J. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, [S.I.], v. 16, n.7, p. 773-785, 2010.

FERNANDES, L.R.A.; FERNANDES, R.P.; FRAGOSO, Y.D; LIPPI, U.G. Pregnancy and multiple sclerosis. *Einstein*, [S.I.], v. 5, n. 2, p. 173-176, 2007.

FINKELSZTEJN, A.; BROOKS, J. B.; PASCHOAL, F. M., JR.; FRAGOSO, Y. D. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, [S.I.], v. 118, n. 7, p. 790-797, 2011.

FRAGOSO, Y.D.; FINKELSZTEJN, A.; COMINI-FROTA, E.R.; DA GAMA, P.D.; GRZESIUK, A.K.; KHOURI, J.M.; ALVES-LEON, S.V.; MORALES, R. DE R.; LANAPeixoto, M.A.; ROCHA, C.F. Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a Brazilian database. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, [S.l.], v. 67, n. 3A, p. 657-660, 2009.

FRANKLIN, G.M.; TREMLETT, H. What should we be telling our patients? *Neurology*, [S.l.], v. 73, n. 22, p. 1820-1822, 2009.

HELLWIG, K.; AGNE, H.; GOLD, R. Interferon beta, birth weight and pregnancy in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, [S.l.], v. 256, n.5, p.830-831, 2009.

HULTER, B.; LUNDBERG, P.O. Sexual function in women with advanced multiple sclerosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.l.], v. 59, p.83-86, 1995.

HUTCHINSON, M. Pregnancy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.l.], v. 56, n.10, p.1043-1045, 1993.

IORIO, R.; FRISULLO, G.; NOCITI, V.; PATANELLA, K.A.; BIANCO, A.; MARTI, A.; MIRABELLA, M.; TONALI, P.A.; BATOCCHI, A.P. T-bet, pSTAT1 and pSTAT3 expression in peripheral blood mononuclear cells during pregnancy correlates with post-partum activation of multiple sclerosis. *Clin Immunol*, [S.l.], v. 131, n. 1, p. 70-83, 2009.

JALKANEN, A.; ALANEN, A.; AIRAS, L. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Multiple Sclerosis*, [S.l.], v. 16, n. 8, p. 950-955, 2010.

KARAÇAM, Z.; EROGLU, K. Effects of episiotomy on bonding and mothers' health. *Journal of Advanced Nursing*, v. 43, n. 4, p. 384-394, 2003.

KOLIBA, P.; ZAPLETALOVA, O.; PETZEL, M. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ceska Gynekol*, [S.l.], v. 70, n. 6, p. 426-430, 2005.

KUTZE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, [S.l.], v. 33, n. 11, p. 1444-1452, 1983.

LEIBOWITZ, U.; ANTONOVSKY, A.; KATS, R.; ALTER, M. Does pregnancy increase the risk of multiple sclerosis? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, [S.l.], v. 30, n. 4, p. 354-357, 1967.

LIGUORI, N.F.; KLAJN, D.; ACION, L.; CACERES, F.; CALLE, A.; CARRA, A.; CRISTIANO, E.; DERI, N.; GARCEA, O.; JAUREGUIBERRY, A.; ONAHA, P.; PATRUCCO, L.; RICCIO, P.; ROTTA; ESCALANTE, R.; SALADINO, M.; SINAY, V.; TARULLA, A.; VILLA, A. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Multiple Sclerosis*, [S.I.], v. 15, n. 5, p. 555-562, 2009.

LU, E.; DAHLGREEN, L.; SADOVNICK, A.D.; SAYAO, A.; SYNNESE, A.; TREMLETT, H. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Multiple Sclerosis Journal*, [S.I.], v. 18, n. 4, p. 460-467, 2012.

NEUTEBOOM, R.F.; VERBRAAK, E.; VOERMAN, J.S. First trimester interleukin 8 levels are associated with postpartum relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, [S.I.], v. 15, n. 11, p.1356-1358, 2009.

NEUTEBOOM, R. F.; VERBRAAK, E.; VOERMAN, J.S.; VAN MEURS, M.; STEEGERS, E.A.; DE GROOT, C.J.; LAMAN, J.D.; HINTZEN, R.Q. Serum leptin levels during pregnancy in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, [S.I.], v. 15, n. 8, p. 907-912, 2009.

NEUTEBOOM, R. F.; VERBRAAK, E.; VOERMAN, J.S.; VAN MEURS, M.; STEEGERS, E.A.; DE GROOT, C.J.; LAMAN, J.D.; HINTZEN, R.Q. Pregnancy-induced fluctuations in functional T-cell subsets in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, [S.I.], v. 16, n. 9, p. 1073-1078, 2010.

NISWANDER, K.R. *Manual of Obstetrics Diagnosis and Therapy*. Ed. Boston, 1987.

POLDEN, M.; MANTLE, J. *Fisioterapia em Ginecologia e Obstetrícia*. Editora Santos, 1ª ed., 1993. p. 46-200.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; BANWELL, B.; et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the Mac Donald criteria. *Annals of Neurology*, [S.I.], v. 69, n. 2, p. 292-302, 2011.

POSER, C.P.S., L.; MCDONALD, W.I.; DAVIS, F.A.; EBERS, J.C. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*, [S.I.], v. 13, n. 3, p. 227-231, 1983.

REZENDE, J. Obstetrícia. *Guanabara Koogan*. 6ª ed., 1991. p. 261-275.

SALEMI, G.; CALLARI, G.; GAMMINO, M.; BATTAGLIERI, F.; CAMMARATA, E.; CUCCIA, G.; D'AMELIO, M.; LUPO, I.; RAGONESE, P.; SAVETTIERI, G. The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: a cohort study. *Acta Neurológica Scandinavica*, [S.I.], v. 110, n. 1, p. 23-26, 2004.

SARASTE, M.; VAISANEN, S.; ALANEN, A.; AIRAS, L. Clinical and immunologic evaluation of women with multiple sclerosis during and after pregnancy. *Gend Med*, [S.I.], v. 4, n. 1, p. 45-55, 2007.

STEPHENSON, R.G.; O'CONNOR, L. Fisioterapia aplicada à ginecologia e obstetrícia. Manole, 2ª ed., 2004. p. 423-467.

TITA, A.T.N.; LANDON, M.B.; SPONG, C.Y.; ALAN, T.N.; TITA, M.D.; MARK, B. L.; SPONG, C. Y.; LAI, Y.; LEVENO, K.J.; VARNER, M.W.; MOAVAD, H.A.; CARITIS, L.M.; MEIS, P.J.; WAPNER, R.J.; SOROKIM, Y.; MODOVNIK, M.; CARPENTER, M., PEACEMAN, A.M.; O'SULLIVAN, M.J.; SIBAI, B. M.; LANGER, O.; THORP, J. M.; RAMIN, S.M.; MERCER, B.M. Timing of Elective Repeat Cesarean Delivery at Term and Neonatal Outcomes. *New England Journal of Medicine*, [S.I.], v. 360, n. 2, p. 111-120, 2009.

VAN DER KOP, M.L.; DAHLGREN, L.; SYNNESE, A.; SADOVNICK, D.; SAYAO, A.L.; TREMLETT, H. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 70, n. 1, p. 41-50, 2011.

VUKUSIC, S.; HUTCHINSON, M.; HOURS, M.; MOREAU, T.; CORTINOVIS-TOURNIAIRE, P.; ADELEINE, P.; CONFAYREUX, C. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, v. 127, n. 6, p.1353-1360, 2004.

ZAFFARONI, M.; GHEZZI, A. The prognostic value of age, gender, pregnancy and endocrine factors in multiple sclerosis. *Neurol Sci*, [S.I.], v. 21, n. 4, p. 857-860, 2000.

ZHU, W.H.; LU, C.Z.; HUANG, Y.M.; LINK, H.; XIAO, B.G. A putative mechanism on remission of multiple sclerosis during pregnancy: estrogen-induced indoleamine 2,3-dioxygenase by dendritic cells. *Multiple Sclerosis*, [S.I.], v. 13, n. 1, p. 33-40, 2007.

GLOSSÁRIO

Aminiorrexe: A amniorrexe prematura, como o nome diz, é a rotura das membranas (âmnio e cório) antes do início do parto. A amniorrexe prematura pretermo acontece antes do termo, isto é, antes de 37 semanas, sendo prevalente em até 40% antes do termo, podendo ser ela o fator desencadeante da interrupção da gravidez. A AP está associada a risco aumentado de corioamnionite, prematuridade, SAR no neonato, sofrimento fetal, prolapso de cordão umbilical, portanto, é fator de risco tanto para a mãe como para o feto (REZENDE, 1991).

Cardiotocografia: A cardiotocografia é uma técnica que permite registar simultaneamente as contracções uterinas e os batimentos do feto, através da medição da frequência cardíaca e das suas variações durante as contracções. (REZENDE, 1991).

Fórceps: Instrumento cirúrgico em forma de um par de pinças, usado para auxiliar o parto vaginal (REZENDE 1991).

Pélvis: Escudo protetor para os conteúdos pélvicos; suporta o tronco; constitui a parte óssea do mecanismo pelo qual o peso do corpo é transferido para os membros inferiores ao andar, e às tuberosidades isquiáticas ao sentar. Constituição: dois ossos ilíacos, sacro e cóccix. Estes ossos articulam-se na sínfise púbica anteriormente e nas sacroilíacas posteriormente, formando um anel ósseo. Este é mais profundo posteriormente do que anteriormente e forma um canal curvado. A entrada para este canal está no nível do promontório sacral e aspecto superior dos ossos púbicos. A saída é formada por um arco púbico, espinhas isquiáticas, ligamentos sacrotuberosos e pelo cóccix (REZENDE 1991; POLDEN; MANTLE, 1993).

Pélvis ginecóide: é a pélvis ideal. Resende e colaboradores (1991), a considera como a pelve feminina típica (REZENDE 1991) Reconhecida por apresentar sua entrada oval bem arredondada e a saída não desordenada (POLDEN; MANTLE, 1993). A entrada tem sua dimensão mais longa lado a lado, enquanto que na saída a dimensão mais longa é a ântero-posterior.

Pélvis verdadeira: espaço cercado entre a saída e a entrada, estando a entrada em ângulos direitos à superfície plana da saída (REZENDE 1991; POLDEN; MANTLE, 1993).

Sínfise púbica: articulação que une os ramos púbicos.

Verdadeira pélvis feminina: difere da masculina por ser mais rasa, por ter lados mais retos, um ângulo mais amplo entre o ramo púbico na sínfise e uma saída pélvica proporcionalmente mais larga (REZENDE 1991; POLDEN; MANTLE, 1993).

APÊNDICE A - Questionários para mulheres com e sem Esclerose Múltipla que engravidaram e tiveram seus RN

1



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA

ANALISE DOS FATORES DETERMINANTES DA VIA DE PARTO EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Questionário para pacientes com Esclerose Múltipla que engravidaram e tiveram seus RN durante ou após o diagnóstico da EM.

Este questionário faz parte de uma pesquisa sobre a interação da gravidez na Esclerose Múltipla. Sua participação é muito importante. Suas respostas serão mantidas em sigilo. Em anexo ao questionário encontra-se o Termo de Consentimento e Livre esclarecido que informa sobre os objetivos da pesquisa e que deverá ser assinado caso você concorde em participar da pesquisa. Agradecemos sua colaboração e solicitamos que todas as questões sejam respondidas

<p>A. IDENTIFICAÇÃO:</p> <p>A1. Nome: _____</p> <p>_____</p> <p>A2. Idade: _____ anos</p> <p>A3. Data de nascimento ____/____/____</p> <p>A4. Qual a sua naturalidade?</p> <p>1. () Estado do Rio de Janeiro</p> <p>2. () Outros Estados</p> <p>3. () Não respondeu</p> <p>A5. Qual a sua cor?</p> <p>1. () Branca</p> <p>2. () Não branca</p> <p>A6. Qual a sua profissão?</p> <p>R: _____</p> <p>A7. Nível de instrução</p> <p>1. () Ensino fundamental (primeiro grau) completo</p> <p>2. () Ensino fundamental (primeiro grau) incompleto</p> <p>3. () Ensino médio (segundo grau) completo</p> <p>4. () Ensino médio (segundo grau) incompleto</p> <p>5. () Ensino superior (terceiro grau) completo</p> <p>6. () Ensino superior (terceiro grau) incompleto</p> <p>7. () Pós-graduação completa</p> <p>8. () Pós-graduação incompleta</p> <p>A8. Qual foi a maternidade que você teve seu parto?</p> <p>R: _____</p> <p>A8. Qual o endereço da maternidade?</p> <p>R: _____</p> <p>A9. Qual o nome do seu (a) Obstetra?</p> <p>R: _____</p> <p>A10. Qual o nome do seu (a) Neurologista?</p> <p>R: _____</p>	<p>B4. Qual o EDSS na gestação?</p> <p>R: _____</p> <p>B5. Qual o EDSS no pós-parto?</p> <p>R: _____</p> <p>B6. Idade no início dos sintomas _____ anos</p> <p>B7. Quais foram seus primeiros sintomas?</p> <p>R: _____</p> <p>_____</p> <p>B8. Quantos surtos você teve até o presente momento?</p> <p>R: _____</p> <p>B9. Quais foram os sintomas?</p> <p>R: _____</p> <p>B10. Quantas gestações você teve antes do diagnóstico da doença?</p> <p>R: _____</p> <p>B11. Quantas gestações você teve depois do diagnóstico da doença?</p> <p>R: _____</p> <p>B12. Qual o tipo de parto dessas gestações?</p> <p>1. Cesariana</p> <p>2. Parto Vaginal</p> <p>B13. Você teve algum aborto?</p> <p>1. () Sim</p> <p>2. () Não</p> <p>B14. Quantos abortos você teve? R: _____</p> <p>B15. Qual foi a medicação usada antes da gravidez para tratamento de EM?</p> <p>R: _____</p> <p>B16. Você engravidou em uso de medicação para tratamento da EM ou outra medicação?</p> <p>R: _____</p> <p>B17. Fez uso de medicação durante a gravidez?</p> <p>R: _____</p> <p>B18. Qual foi a medicação usada depois da gravidez?</p> <p>R: _____</p> <p>B19. Você teve surtos no ano anterior à gravidez?</p> <p>1. Sim</p> <p>2. Não</p>
<p>B. VARIÁVEIS MATERNAS</p> <p>B1. Quando iniciaram os sintomas?</p> <p>R: _____</p> <p>B2. Quando foi diagnosticada a doença?</p> <p>R: _____</p> <p>B3. Qual o EDSS no diagnóstico?</p> <p>R: _____</p>	

<p>B20. Se teve surtos, quantos foram?R: ____</p> <p>B21. Você teve surtos na gravidez? 1.Sim 2.Não</p> <p>B22. Se teve surtos, quantos foram?R: ____</p> <p>B23. Você teve surtos após o parto? 1.Sim 2.Não</p> <p>B24. Se teve surtos, quantos forame quanto tempo após o parto?R: _____</p> <p>B25. Apresentou intercorrências na gravidez? 1.Sim 2.Não</p> <p>B26. Quais foram?R. _____</p> <p>B27. Há algum caso de Esclerose múltipla na família? 1.Sim 2.Não</p> <p>B28. Você fumou na gravidez? 1.Sim 2.Não</p> <p>B29. Quantos cigarros por dia?R. _____</p> <p>B30. Você fez uso de bebida alcoólica na gravidez? 1.Sim 2.Não</p> <p>B31. Quantas doses por dia?R. _____</p> <p>B32. A gravidez foi planejada? 1.Sim 2.Não</p> <p>B33 Você foi satisfatoriamente orientada por seu (a) Neurologista quanto a interação da gravidez com a EM? 1.Sim 2.Não</p> <p>B34 Você foi satisfatoriamente orientada por seu (a) Obstetra quanto a interação da gravidez com a EM 1.Sim 2.Não</p>	<p>C. VARIÁVEIS DO PARTO</p> <p>C1. Idade no parto: ____ anos</p> <p>C2. Qual a via de parto? 3. Cesariana 4. Parto Vaginal</p> <p>C3 Foi necessário o uso do Fórcepe? 1.Sim 2.Não</p> <p>C4. Você tinha o desejo ao parto vaginal? 1.Sim 2.Não</p> <p>C5. Seu (a) obstetra sugeriu a via de parto? 1.Sim 2.Não</p> <p>C6. Se o (a) obstetra sugeriu a via, qual a via sugerida? 1. Cesariana 2. Parto vaginal</p> <p>C7. Qual o motivo da sugestão? 1.EM 2.Causas obstétricas 3. Desejo da paciente</p> <p>C8. Se não sugeriu, qual foi o motivo? 1. Você desejava somente o parto vaginal (não havendo intercorrências fetais e maternas) 2. Você desejava somente o parto cesário 3. Parto vaginal aconteceu independente do desejo materno e da sugestão médica</p> <p>C9. Qual a justificativa para a indicação da cesariana? 1.EM 2.Causas obstétricas 3. Desejo da paciente ao parto cesário</p> <p>C10. Você apresentou alguma complicação (intercorrências) no parto? 1.Sim 2.Não</p> <p>C11. Qual foi?R: _____</p> <p>C12. Fez uso de alguma medicação para indução do parto? 1.Sim 2.Não</p>
---	--



1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA

**ANALISE DOS FATORES DETERMINANTES DA VIA DE PARTO EM PACIENTES
COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

**Questionário para Mulheres sem Esclerose Múltipla
que engravidaram e tiveram seus RN.**

Este questionário faz parte de uma pesquisa sobre a interação da gravidez na Esclerose Múltipla. Sua participação é muito importante. Suas respostas serão mantidas em sigilo. Em anexo ao questionário encontra-se o Termo de Consentimento e Livre esclarecido que informa sobre os objetivos da pesquisa e que deverá ser assinado caso você concorde em participar da pesquisa. Agradecemos sua colaboração e solicitamos que todas as questões sejam respondidas

<p>A. IDENTIFICAÇÃO:</p> <p>A1. Nome: _____</p> <p>A2. Idade: _____ anos</p> <p>A3. Data de nascimento ___/___/___</p> <p>A4. Qual a sua naturalidade?</p> <p>1. () Estado do Rio de Janeiro</p> <p>2. () Outros Estados</p> <p>3. () Não respondeu</p> <p>A5. Qual a sua cor?</p> <p>1. () Branca</p> <p>2. () Não branca</p> <p>A6. Qual a sua profissão?</p> <p>R: _____</p> <p>A7. A4. Nível de instrução</p> <p>1. () Ensino fundamental (primeiro grau) completo</p> <p>2. () Ensino fundamental (primeiro grau) incompleto</p> <p>3. () Ensino médio (segundo grau) completo</p> <p>4. () Ensino médio (segundo grau) incompleto</p> <p>5. () Ensino superior (terceiro grau) completo</p> <p>6. () Ensino superior (terceiro grau) incompleto</p> <p>7. () Pós-graduação completa</p> <p>8. () Pós-graduação incompleta</p> <p>A8. Qual foi a maternidade que você teve seu parto?</p> <p>R: _____</p> <p>A8. Qual o endereço da maternidade?</p> <p>R: _____</p> <p>A9. Qual o nome do seu (a) Obstetra?</p> <p>R: _____</p> <p>B. VARIÁVEIS MATERNAS</p> <p>B1. Apresentou intercorrências na gravidez?</p> <p>1. Sim</p> <p>2. Não</p> <p>B2. Quais foram?R: _____</p> <p>B4. Quantas gestações anteriores a esta você teve?</p> <p>R: _____</p> <p>B5. Qual o tipo de parto dessas gestações?</p> <p>1. Cesariana</p> <p>2. Parto Vaginal</p>	<p>B6. Você teve algum aborto?</p> <p>1. () Sim</p> <p>2. () Não</p> <p>B7. Quantos abortos você teve?R: _____</p> <p>B8. Você usou medicação no início da gravidez?Por qual motivo?Qual medicação?</p> <p>R: _____</p> <p>B9. Você usou medicação na gravidez?Por qual motivo? Qual medicação?</p> <p>R: _____</p> <p>B10. Você amamentou?</p> <p>1. Sim</p> <p>2. Não</p> <p>B11. Você fumou durante a gravidez?</p> <p>1. Sim</p> <p>2. Não</p> <p>B12. Quantos cigarros por dia?R: _____</p> <p>B13. Você faz uso de bebida alcoólica durante gravidez?</p> <p>B14. Quantas doses por dia?R: _____</p> <p>B15. A gravidez foi planejada?</p> <p>1. Sim</p> <p>2. Não</p> <p>C. VARIÁVEIS DO PARTO</p> <p>C1. Idade no parto: _____ anos</p> <p>C2. Qual a via de parto?</p> <p>3. Cesariana</p> <p>4. Parto Vaginal</p> <p>C3. Você tinha o desejo ao parto vaginal?</p> <p>1. Sim</p> <p>2. Não</p> <p>C4. Seu (a) obstetra sugeriu a via de parto?</p> <p>1. Sim</p> <p>2. Não</p> <p>C5. Se o (a) obstetra sugeriu a via, qual a via sugerida?</p> <p>1. Cesariana</p> <p>2. Parto vaginal</p>
--	--

<p>C6. Qual o motivo da sugestão?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Causas obstétricas 2. Desejo da paciente <p>C7. Se não sugeriu qual foi o motivo?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Você desejava somente o parto vaginal (não havendo intercorrências fetais e maternas) 2. Você desejava somente o parto cesário 3. Parto vaginal aconteceu independente do desejo materno e da sugestão médica <p>C8. Qual a justificativa para a indicação da cesariana?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Causas obstétricas 2. Desejo da paciente ao parto cesário <p>C9. Você apresentou alguma complicação (intercorrência) no parto?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não <p>C10. Qual foi?R: _____</p> <p>C11. Qual foi?R: _____</p> <p>C12. Fez uso de alguma medicação para indução do parto?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não 	<p>D. VARIÁVEIS DOS RN</p> <p>D1. Data de nascimento: __/__/__</p> <p>D2. Sexo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. () Feminino 2. () Masculino <p>D3. Idade gestacional _____ semanas</p> <p>D4. Peso _____ gramas</p> <p>D5. Altura _____ cm</p> <p>D6. Perímetro cefálico _____ cm</p> <p>C12. Fez uso de alguma medicação para indução do parto?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não <p>D7. Apgar 1º minuto _____</p> <p>D8. Apgar 5º minuto _____</p> <p>D9. Malformações _____</p> <p>D10. Apresentou intercorrências no berçário?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. () sim 2. () Não <p>D11. Se apresentou intercorrência no berçário, quais foram?R _____</p>
---	---

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLERECIDO RESOLUÇÃO CNS Nº 196/96

Prezada Sra.,

Estamos desenvolvendo um estudo que visa avaliar o impacto da gestação na Esclerose Múltipla cujo título registrado no SISNEP é Análise descritiva dos fatores associados á via de parto em pacientes com Esclerose Múltipla. Por isso você está sendo convidada a participar deste estudo.

Esclareço que durante o trabalho não haverá riscos ou desconfortos, nem tampouco custos ou forma de pagamento pela sua participação no estudo. A fim de garantir a sua privacidade, seu nome não será revelado.

Estaremos sempre à disposição para qualquer esclarecimento acerca dos assuntos relacionados ao estudo, no momento em que desejar, através do telefone **(21) 22641437** e no seguinte local: ambulatório de ginecologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle às segundas e quartas-feiras de 08:00 às 16:00 horas.

A presente pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG, tendo sido aprovado do ponto de vista ético. O CEP/HUGG poderá ser contatado através do telefone **2264-5177**.

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito.

Pedimos a sua assinatura neste consentimento, para confirmar a sua compreensão em relação a este convite, e sua disposição a contribuir na realização do trabalho, em concordância com a resolução CNS nº 196/96 que regulamenta a realização de pesquisas envolvendo seres humanos.

Desde já agradecemos a sua atenção.

Pesquisador responsável: Dr^a. Gisele Alexandre Lourenço

Eu, -----, após a leitura deste consentimento declaro que compreendi o objetivo deste estudo e confirmo o meu interesse em participar desta pesquisa.

Assinatura do participante

Rio de Janeiro, ----/----/-----

APÊNDICE C

Month of Birth Does Not Seem to Interfere with the Development of Multiple Sclerosis Later in Life in Brazilian Patients

Neuroepidemiology 2012;39:70–71
DOI: [10.1159/000338788](https://doi.org/10.1159/000338788)

Month of Birth Does Not Seem to Interfere with the Development of Multiple Sclerosis Later in Life in Brazilian Patients

Yára Dadalti Fragoso^b, Kirsty D. Shearer^a, Tarso Adoni^c,
Soniza Vieira Alves-Leon^e, Joseph Bruno Bidin Brooks^b,
Elizabeth Regina Comini-Frota^f, Alfredo Damasceno^g,
Benito Damasceno^g, Ana Patrícia Peres Fiore^h,
Maria Cristina Baptista Giacomoⁱ, Sidney Gomes^d,
Marcus Vinicius Magno Gonçalves^j, Damacio Ramón
Kaimen-Maciel^k, Katia Lin^l, Josiane Lopes^k, Juarez Silva Lopes^m,
Giselle Lourenço^d, Gabriela Machado^l, Luiz Domingos Melgesⁿ,
Nívea de Macedo Oliveira Moraes^o, Rogério Rizo Morales^o,
Marcos Moreira^p, Janaina Silveira Noal^m, Celso Luis da Silva Oliveira^b,
Regina Maria Papais-Alvarenga^e, Monica Parolin^q, João Batista Ribeiro^r,
Sonia Beatriz Félix Ribeiro^r, Heloisa Ruocco^s, Fabio Siquineli^t

^aInstitute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, UK; ^bDepartment of Neurology, Universidade Metropolitana de Santos, ^cDepartment of Neurology, Hospital Heliópolis, and ^dHospital Beneficência Portuguesa and Hospital Paulistano, São Paulo, ^eDepartment of Neurology, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, ^fDepartment of Neurology, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, ^gDepartment of Neurology, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, ^hCruzada Bandeirante São Camilo Assistência Médico Social, ⁱNeurology Clinic, and ^jClinica Neurológica de Joinville, Joinville, ^kDepartment of Neurology, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, ^lDepartment of Neurology, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, ^mNeurology Clinic, Santa Maria, ⁿDepartment of Neurology, Faculdade de Medicina de Marília, Marília, ^oDepartment of Neurology, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, ^pClinical Neuroimmunology Unit, Hospital Therezinha de Jesus, FCMS Suprema, Juiz de Fora, ^qNeurology Clinic, Curitiba, ^rDepartment of Neurology, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, ^sNeurology Clinic, Jundiaí, and ^tMedical School, Hospital Santa Isabel, Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, Brazil

We read with great interest, the paper from Givon et al. [1], reporting on the absence of a relationship between an individual's month of birth and development of multiple sclerosis (MS) in Israel. The authors considered that the relatively stable weather conditions in Israel allow for adequate sun exposure throughout the year. However, it has been suggested that the month in which a person is born and the development of MS might be related through the influence of the mother's exposure to sunlight during pregnancy, possibly affecting vitamin D metabolism. This theory has been supported by data from several countries with pronounced winters [2–7], confirming that more individuals with

MS were born at the end of the winter season. In other studies, the season of birth did not seem to interfere with the development of MS later in life, despite severe winters [10].

The present study aimed to assess whether the month of birth might influence the development of MS in a specific geographic region of Brazil. The study was approved by the institutions participating in data collection. Information on the month of birth from 2,030 MS patients was obtained from Brazilian MS units in 15 cities between the latitudes of 18°55'23''S and 29°43'23''S. The typical climate of the region within these latitudes is tropical and subtropical, with mild winters and hot summers. A control group of nonneurological patients and employees from different hospital units was created with 2,030 individuals.

The month of birth of MS cases and control individuals is shown in figure 1a and showed no significant differences when compared using χ^2 analysis. Similarly, no differences were observed when the data set was divided into the annual seasons (fig. 1b).

Our results are similar to those of Givon et al. [1]. Israel and Brazil share similar daylight and temperatures throughout the year. These findings may indeed reinforce the idea that stable weather without severe and dark winters might exclude the seasonal distribution of MS patients born in different periods of the year.

Disclosure Statement

The present study was carried out without financial support from private or governmental grants. The authors have no conflicts of interest to declare regarding this work.

References

- Givon U, Zeilig G, Dolev M, Achiron A: The month of birth and the incidence of multiple sclerosis in the Israeli population. *Neuroepidemiology* 2012;38:64–68.
- Templer DI, Trent NH, Spencer DA, Trent A, Corgiat MD, Mortensen PB, Gordon M: Season of birth in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1992;85:107–109.
- Wiberg M, Templer DI: Season of birth in multiple sclerosis in Sweden: replication of Denmark findings. *J Orthomol Med* 1994;9:71–74.
- Bharanidharan P: Monthly distribution of multiple sclerosis patients' births. *Int J Biometeorol* 1997;40:117–118.
- Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray CJ, Ebers GC: Timing of birth and risk of multiple sclerosis. *BMJ* 2005;330:120.
- Staples J, Ponsonby AL, Lim L: Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ* 2010;340:c1640.
- Salzer J, Svenningsson A, Sundström P: Season of birth and multiple sclerosis in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2010;122:70–73.
- Bayes HK, Weir CJ, O'Leary C: Timing of birth and risk of multiple sclerosis in the Scottish population. *Eur Neurol* 2010;63:36–40.
- Saastamoinen KP, Auvinen MK, Tienari PJ: Month of birth is associated with multiple sclerosis but not with HLA-DR15 in Finland. *Mult Scler* 2012;18:563–568.
- Sadovnick AD, Yee IM: Season of birth in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1994;89:190–191.

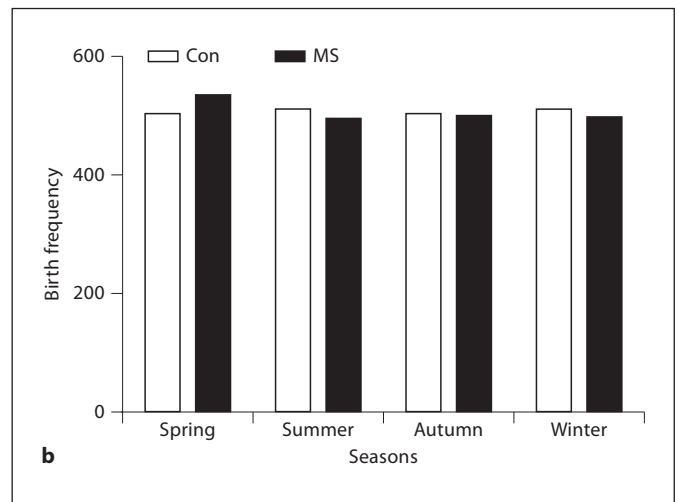
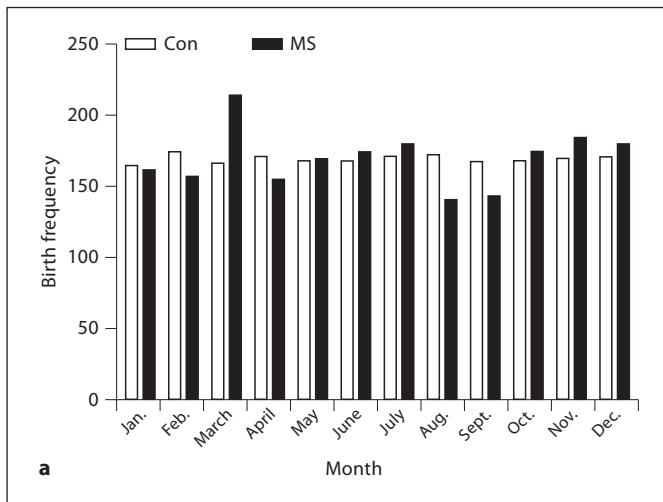


Fig. 1. Month of birth of Brazilian cohort of control and MS patients: number of births recorded in individual months between 1997 and 2012 (a) and distribution of births throughout the annual seasons (b). No significant differences were observed.

APÊNDICE D

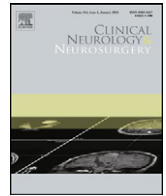
The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Clinical Neurology and Neurosurgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clineuro



The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis

Yara Dadalti Fragoso^{a,*}, Mike Boggild^b, Miguel Angel Macias-Islas^c, Adriana Carra^d, Kirsty Deborah Schaerer^e, Adriana Aguayo^c, Sandra Maria Garcia de Almeida^f, Marcos Papais Alvarenga^g, Regina Maria Papais Alvarenga^g, Soniza Vieira Alves-Leon^f, Walter Oleschko Arruda^h, Joseph Bruno Bidin Brooks^a, Elizabeth Regina Comini-Frotaⁱ, Maria Lucia Brito Ferreira^j, Alessandro Finkelsztejn^k, Juliana Marcon Szymanski Finkelsztejn^k, Lucas Dias de Freitas^j, Andre Serafin Gallina^l, Paulo Diniz da Gama^m, Sergio Georgettoⁿ, Maria Cristina B. Giacomo^o, Sidney Gomes^{p,q}, Marcus Vinicius Magno Gonçalves^r, Anderson Kuntz Grzesiuk^s, Damacio Ramon Kaimen-Macielⁿ, Josiane Lopesⁿ, Giselle A. Lourenco^f, Fabiola Rachid Malfetano^g, Nivea Macedo Oliveira Morales^t, Rogerio de Rizo Morales^t, Celso Luis Silva Oliveira^a, Patricia Onaha^d, Cristiane Patroclo^g, Sonia Beatriz Felix Ribeiro^u, Taysa Alexandrino Gonsalves Jube Ribeiro^v, Heidi Johanna Salminen^w, Patricia Santoro^x, Marcos Seefeld^y, Paula Vallegas Soares^a, Adriana Tarulla^x, Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos^g

^a Universidade Metropolitana de Santos, SP, Brazil

^b The Walton Centre, Liverpool, L9 7LJ, UK

^c University of Guadalajara, Mexico

^d Hospital Britanico de Buenos Aires, Argentina

^e Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, AB25 2ZD, UK

^f Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^g Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^h Universidade Federal do Parana, PR, Brazil

ⁱ Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil

^j Hospital da Restauração, Recife, PE, Brazil

^k Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

^l Piracicaba, SP, Brazil

^m Pontificia Universidade Catolica de São Paulo, Campus Sorocaba, SP, Brazil

ⁿ Universidade Estadual de Londrina, PR, Brazil

^o São Paulo, SP, Brazil

^p Hospital Beneficencia Portuguesa, SP, Brazil

^q Hospital Paulistano, SP, Brazil

^r Clínica Neurológica, Joinville, SC, Brazil

^s Hospital Santa Rosa, INEC-CRIDAC, Cuiaba, MT, Brazil

^t Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brazil

^u Universidade Federal do Triangulo Mineiro, Uberaba, MG, Brazil

^v Universidade Federal de Goiania, GO, Brazil

^w Birmingham Children's Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham B4 6NH, UK

^x Instituto de Investigaciones Medicas "Dr. Alfredo Lanari", Buenos Aires, Argentina

^y Hospital Universitario da Faculdade Evangelica do Paraná, PR, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 August 2011

Received in revised form 27 April 2012

Accepted 28 April 2012

Available online xxx

ABSTRACT

Background and objective: Women with multiple sclerosis (MS) who intend to get pregnant are often advised to discontinue disease modifying therapy (DMT) prior to conception. This recommendation is not based on medical evidence and may interfere with disease control by immunomodulatory drugs. The present study was designed to help discuss the effect of DMT for MS on pregnancy and on disease course.

* Corresponding author at: Rua da Constituicao 374, Santos 11015-470, SP, Brazil.

Tel.: +55 13 32263400; fax: +55 13 32263400.

E-mail address: yara@bsnet.com.br (Y.D. Fragoso).

Keywords:

Multiple sclerosis

Pregnancy

Interferon beta

Glatiramer acetate

Patients and methods: Retrospective data from 152 pregnancies of 132 women with MS were collected by the physician in charge of the case. All data were entered into a specific file for qualitative and quantitative statistical analysis.

Results: From the total group of patients, 89 pregnancies occurred without any exposure to MS drugs, while 61 pregnancies occurred with at least eight weeks of exposure to MS immunomodulatory drugs. The rate of obstetric and neonatal complications was similar in both groups, except for the newborn weight and height which was smaller for mothers receiving medications. Mothers' post-delivery relapse rate and EDSS scores in the follow-up period were significantly higher in the absence of treatment.

Conclusion: It is possible that, with further such supportive data, international guidelines on MS treatment in young women who intend to get pregnant may need to be revised.

© 2012 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Women who intend to get pregnant are often advised to discontinue disease modifying therapy (DMT) for Multiple Sclerosis (MS) prior to conception, as well as during gestation and breastfeeding. These recommendations are present in all international MS guidelines that cover the subject of pregnancy and MS, usually in a short paragraph and without a scientifically based rationale [1]. This continues to occur at a time when tolerance to disease activity is reaching unprecedentedly low levels, when “freedom from disease activity” is becoming a measure of successful treatment [2,3], and when combined clinical and radiological parameters are being used to assess disease activity in place of annualized relapse rate.

Women of childbearing age are the most representative population of MS patients, and pregnancy is known not to affect the short-term or long-term MS disease course or impact the offspring, other than the inherent increased MS risk in first degree relatives [4,5]. Clinical practice has already significantly evolved from a position where women with MS were advised not to become pregnant or to consider termination if exposed to any MS drugs. In fact, the evolving management of pregnancy in MS seems to be similar to that of pregnancy in epilepsy which has progressed from a time when pregnancy was discouraged to the present, where knowledge of the effects of the disease and drug treatment enables evidence based recommendations [6].

Women with MS who intend to get pregnant and stop treatment are at risk of worsening their disease and compromising motherhood itself. Furthermore, women may get pregnant while using DMT and, along with their doctors, have little knowledge of the potential risks to pregnancy and the baby. Considering the fact that no prospective, randomized, double-blind clinical trial will ever be carried out for DMT in pregnancy, the best evidence-based data can only be achieved by observational studies [6]. Moreover, although pharmaceutical companies have pharmacovigilance departments dealing with pregnancy during the use of drugs, they do not open their databases for scientific and unbiased evaluation.

Only very recently has evidence of little to no harm for first-line DMT to offspring been discussed in relation to MS and pregnancy [7–11]. With detailed and methodologically sound studies, some groups have published their results, which may eventually be reflected in newer treatment guidelines for MS.

The present work was designed to help discuss what is known, what is best and what we can tell patients with MS who intend to become (or already are) pregnant, regarding DMT. The objective was to analyze the potential effects of long-term exposure to DMT during pregnancy as well as to observe whether these might influence obstetric and MS outcomes. This study was set up as an open and internationally-based attempt to create a database for studying exposure to DMT during pregnancy. Several colleagues from different countries were contacted and the initial results presented here include data from four countries. This study was

carried out without financial support for any of the authors; none of the researchers are or were employed by any pharmaceutical company.

2. Patients and methods

The Ethics Committee approvals for this study were regional and institutional. Each author was responsible for obtaining approval in accordance with the rules and regulations of their own country. Patient confidentiality was guaranteed at all times, and will remain in place after this publication.

An Excel datasheet asking for demographic, clinical, obstetric and neonatal information relating to patients and their offspring was sent to doctors who were willing to participate in the study. Patients were included if they had at least one pregnancy with complete data after MS had been diagnosed according to the revised McDonald criteria 2010 and if they belonged to one of the following two groups: (1) no exposure to any DMT for a minimum of three months prior to pregnancy; (2) a minimum of eight weeks of continuous exposure to any DMT at the start of pregnancy. The first group, without drug exposure, was considered to be the “control group”. The second group, considered to be the “drug exposure group”, would include data from the time the child was most susceptible to the effects of drugs, i.e. conception and the subsequent eight weeks.

Data collection was retrospective, using patients' medical records. Whenever data were missing from the medical records, the physician in charge of the case contacted the patient in order to obtain missing details. Only patients actually seen by the authors of this study were included.

The author analyzing the database did not participate in the collection of data and performed the analysis blindly to the aims of the study. Data were analyzed using GraphPad Prism version 5.04. Continuous variables were analyzed by means of the paired and the unpaired Student's t-test and one-way ANOVA with Tukey post hoc testing. Categorical data were assessed by means of odds ratios.

3. Results

Four countries entered patients into the study: Brazil, United Kingdom, Mexico and Argentina. Data from 152 pregnancies in 132 women with MS were collected; 89 pregnancies occurred without exposure to DMT during pregnancy and 61 pregnancies occurred with at least eight weeks of exposure (41 to glatiramer acetate [GA], 17 to interferon [IFN], two to pulses of immunoglobulin and one to high-dose oral corticosteroids). The mean duration of drug exposure during pregnancy was 18.4 ± 13.2 weeks (range = 8–40 weeks). Demographic and clinical parameters of these groups are shown in Table 1. Comparing the “no drug exposure” and “at least eight weeks of drug exposure” groups of patients, there were no significant differences between the groups with regard to current age, age at the time of initial symptoms of MS, age at the time of MS diagnosis,

Table 1

Demographic data on women with MS who entered the present study. Data are considered only for cases of live births and excludes eight abortions (seven in the drug exposure group and two in the control group). Data are presented as mean \pm standard deviation and, if applicable, range is presented in brackets. There were no significant differences between the groups (controls versus drug exposure or glatiramer acetate versus interferon beta).

	Present age (years)	Age at start of symptoms	Age at pregnancy	Number of pregnancies previous to MS	Number of pregnancies with diagnosis of MS	Clinical presentation of MS	Follow-up time from delivery (months)
Controls ($n=87$)	34.8 \pm 6.8	23.5 \pm 4.5	28.6 \pm 4.6	0.4 \pm 0.7 (0–3)	0.5 \pm 0.7 (0–2)	84 RR, 2 SP, 1 PP	49.0 \pm 38.4 (2–191)
Drug exposure ($n=56$)	34.7 \pm 6.0	24.5 \pm 5.9	30.3 \pm 5.6	0.6 \pm 0.9 (0–4)	0.6 \pm 0.9 (0–4)	52 RR, 4 SP	42.7 \pm 39.8 (2–280)
Glatiramer acetate ($n=37$)	34.7 \pm 6.2	24.6 \pm 5.9	30.8 \pm 5.8	0.7 \pm 0.9 (0–4)	0.7 \pm 0.9 (0–4)	35 RR, 2 SP	46.1 \pm 47.0 (5–120)
Interferon beta ($n=17$)	32.0 \pm 5.4	23.5 \pm 5.4	28.4 \pm 4.6	0.5 \pm 0.2 (0–2)	0.3 \pm 0.5 (0–2)	15 RR, 2 SP	48.8 \pm 48.2 (2–240)

age at the time of becoming pregnant, or the number of previous pregnancies before or after receiving the diagnosis of MS. The use of other medications was relatively low and comparable between groups, including phenobarbitone ($n=2$), phenytoin ($n=1$), fluoxetine ($n=8$), vitamins ($n=15$), folic acid ($n=17$), amoxicillin ($n=1$), clonazepam ($n=1$) and nitrazepam ($n=2$).

3.1. Obstetric and breastfeeding data

The 152 pregnancies resulted in 144 live births: 87 (of 89) for the control group (not exposed to any MS drugs) and 56 (of 61) for the group of mothers exposed to MS drugs for at least eight weeks (during and following conception). There were two spontaneous abortions and three induced abortions in the group of mothers exposed to GA for at least eight weeks, none of which were related to fetal abnormalities and two spontaneous abortions in the control group. Another spontaneous abortion occurred in the mother exposed to immunoglobulin. The obstetricians in charge of these cases considered the spontaneous abortions to be a “non-drug related adverse event” ($n=2$ for GA exposure) or a “probable drug-related adverse event” ($n=1$ for immunoglobulin exposure). The other five abortions did not include any drug exposure.

Since the exposure to corticosteroids (40 weeks of 60 mg/day) and monthly immunoglobulin pulses amounted to only 3 cases, these are presented separately. In the case with corticosteroid use, and in one of the cases of immunoglobulin treatment, there were no adverse events of any kind. In another case of immunoglobulin use, there was the above mentioned spontaneous abortion at 10 weeks.

The rates of obstetric complications (e.g. hemorrhage or infections) were low and similar for women with or without DMD exposure. These data are presented in Table 2 and the vast majority of these adverse events were considered to be “non-drug-related” by the obstetrician in charge of the patient. One particular case of prematurity during the use of GA was considered to be “possibly drug-related” with the clarification that the patient had had three previous illegally provoked abortions, under precarious conditions of medical care, which might have affected the next pregnancy.

Caesarean sections were performed in the cases of 66.5% of the women with MS who were not exposed to drugs and 70.0% of the women exposed to DMDs for at least eight weeks. Regarding breastfeeding, 73% of the mothers not exposed to drugs breastfed their babies for an average period of 9.0 months, while 63% of the women exposed to drugs breastfed their children for a similar period of time (8.8 months on average).

3.2. Children's data

The children born to the control group of mothers were 42 boys and 45 girls, while the children born to the mothers exposed to DMDs were 23 boys and 24 girls. A summary of adverse events related to these children is presented in Table 2.

One case of neonatal death from a mother exposed to GA was the most severe adverse event reported in this series of cases. It

was considered to be “non-drug-related” and is discussed in detail elsewhere [8]. One case of bone malformations in a mother exposed to GA was also considered to be a “non-drug-related adverse event” by the medical team attending the case.

The weight of the children born to the mothers exposed to DMDs for at least eight weeks was significantly lower than that of the control group ($p=0.02$). These data are presented in Table 3. The average baby weight for controls without drug exposure and for cases with at least eight weeks of drug exposure was above the cut-off limit of low birth weight (2500 g). When the group of mothers exposed to IFN-beta was analyzed separately, the babies' average weight was significantly lower than that of the controls ($p=0.02$) with 5 of 17 (29%) below 2500 g. Duration of exposure to IFN (dichotomizing around median exposure) was not related to birth weight in this small cohort. Birth weight in pregnancies exposed to GA did not differ significantly from controls ($p=0.09$), with 7 of 37 (19%) below 2500. There were no significant gender-related weight differences in any of the assessed groups.

The height of the children from the mothers exposed to DMDs for at least eight weeks was significantly smaller than that of the children from the mothers not exposed to DMDs ($p=0.0001$). When data relating to GA and IFN were analyzed separately, this significant difference persisted both for GA ($p=0.001$) and for IFN ($p=0.006$). In fact, comparing the heights of the children whose mothers had been exposed to GA or IFN did not identify any significant difference between these two groups ($p=0.89$). As explained above for baby's average weight, the average height of the children at birth was also within normal range (47–49.3 cm). There were no significant gender-related height differences in any of the assessed groups.

3.3. MS data

The mean follow-up time post-delivery was not significantly different between the groups ($p=0.53$), averaging just less than 50 weeks (Table 1). There was no significant difference in the follow-up time for mothers and children between those exposed to GA and those exposed to IFN for at least eight weeks. As discussed earlier and presented in Table 1, the data on the mothers were not significantly different regarding the initial symptoms, diagnosis or disease duration.

3.4. Relapse rate

Regarding the relapse rate over the year prior to pregnancy, there was no significant difference between the control and DMD exposure groups ($p=0.39$). Likewise, there was no significant difference regarding the number of relapses during pregnancy ($p=0.84$). For both groups (no drug exposure and drug exposure), as well as for GA exposure or IFN exposure, the relapse rate was significantly lower during pregnancy ($p < 0.0001$ for all groups). However, the number of relapses post-delivery was significantly lower for women who had been exposed to DMT for at least eight weeks during pregnancy ($p=0.001$). When women receiving any kind

Table 2
Obstetric and neonatal adverse events observed in women with multiple sclerosis during pregnancy.

	Controls (n = 89)	Drug exposure (n = 61)	Glatiramer acetate (n = 41)	Interferon beta (n = 17)
Obstetric complications				
Edema	1	0	0	0
Pain (headache, low back pain)	2	1	1	0
Somnolence	1	0	0	0
Anemia	3	1	1	0
Urinary infection, vaginal infection	2	1	0	1
Pneumonia	1	0	0	0
H1N1	1	0	0	0
Twin pregnancy	1	2	2	0
Breech presentation	0	1	1	0
Pre-eclampsia and eclampsia	4	2	1	1
Gestational diabetes	0	1	1	0
Spontaneous abortion	2	2	2	0
Hyperemesis	0	1	1	0
Premature delivery	1	1	1 ^a	0
Placenta previa	1	1	1	0
Vaginal bleeding	5	0	0	0
Total	25/89 (28.0%)	15/61 (24.5%)	12/41 (29.2%)	3/17 (17.6%)
Neonatal complications				
Neonatal death	0	1	1	0
Nuchal cord	1	0	0	0
Bone malformation	0	1	1	0
Low birth weight (<2500 g)	6	9	4	5
Neonatal jaundice	3	3	1	2
Small skin angioma	0	1	1	0
Total	10/89 (11.2%)	15/61 (24.5%)	8/41 (19.5%)	7/17 (41.1%)

^a Possibly drug-related.

Table 3
Neonatal data from children born to mothers with multiple sclerosis.

	Weight (g)	Height (cm)	Apgar
Controls (n = 87)	3094.0 ± 535.5 (1250–4000)	49.3 ± 2.1 (44–51.5)	9.2 ± 0.9 (6–10)
Drug exposure (n = 56)	2870.0 ± 655.2 ^a (890–4530)	47.0 ± 4.9 ^a (20–52)	9.0 ± 1.3 (5–10)
Glatiramer acetate (n = 37)	2903.7 ± 652.4 (890–4530)	47.0 ± 5.8 ^a (20–52)	9.0 ± 1.4 (5–10)
Interferon beta (n = 17)	2757.9 ± 592.5 ^a (1890–4300)	47.2 ± 2.9 ^a (43–50)	9.0 ± 1.1 (6–10)

^a Significantly different from controls.

of corticosteroid and/or immunoglobulin treatment immediately after delivery were excluded from this calculation, the result was unchanged ($p = 0.004$). Results regarding relapse rates are summarized in Fig. 1.

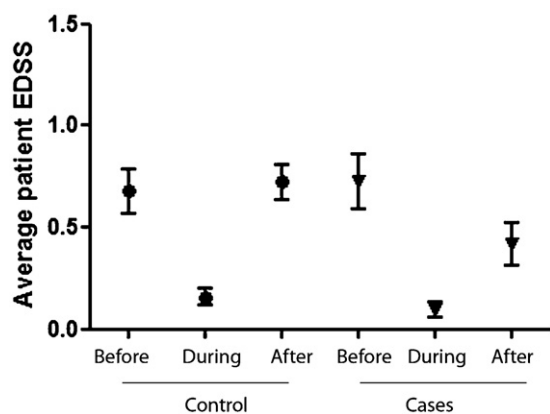


Fig. 1. Relapse rate in the six months period following delivery. The relapse rate was significantly lower during pregnancy ($p < 0.0001$ for all groups). The number of relapses post-delivery was significantly lower for women who had been exposed to DMT for at least eight weeks during pregnancy ($p = 0.001$).

3.5. EDSS progression

The mean EDSS score at the start of pregnancy was significantly higher ($p = 0.02$) in the group of mothers exposed to DMT (1.86 ± 1.05 ; range = 0–4) than among the mothers not exposed to DMT (1.39 ± 1.37 ; range = 0–5). After a similar follow-up period for both groups ($p = 0.34$), averaging 45 months starting from the time of delivery, there was no significant difference in EDSS between the two groups ($p = 0.74$). A comparison of all treatment groups before pregnancy showed no significant differences in EDSS scores, nor did the comparison of the groups after pregnancy. When the mean EDSS values at the start of pregnancy and over the follow-up period were compared separately, the patients who had been exposed to DMT for at least eight weeks presented significantly better results (Fig. 2). While mothers not exposed to DMT experienced progression in mean EDSS score ($p = 0.0001$), mothers exposed to DMT for at least eight weeks did not reach a comparably significant level of mean EDSS progression ($p = 0.05$). When the comparison of all groups was carried out using Tukey's Multiple Comparison Test, a significant increase in the EDSS score in mothers who had not received MS drugs was observed in relation to the mothers who had been exposed to DMT during pregnancy ($p = 0.005$). A significant result was also observed when Bartlett's test for equal variances was used to compare the disability measured by EDSS, showing that mothers who had not been exposed to drugs had a significantly higher increase in EDSS than did mothers who were exposed during pregnancy ($p = 0.007$).

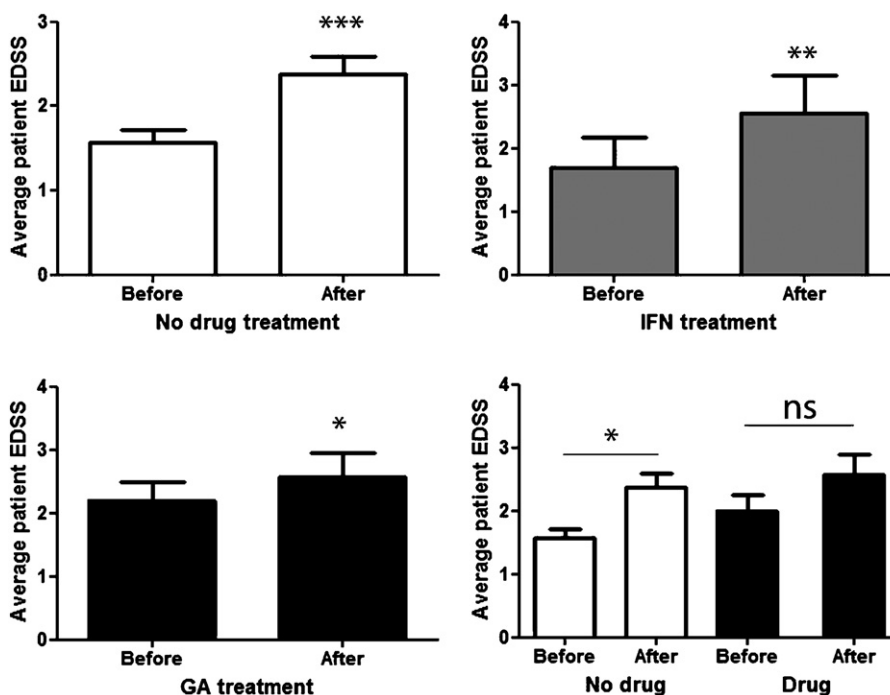


Fig. 2. EDSS progression in the follow-up period after delivery (not significantly different for all groups). While mothers not exposed to DMT had significant progression in the mean EDSS score ($p=0.0001$, white bars), the mothers exposed to DMT for at least eight weeks did not reach a comparably significant level of mean EDSS progression ($p=0.05$, black bars).

When EDSS progress of one point or more was taken to be affirmative (“yes, progression occurred”) and less than one point was taken to be “no progression”, the patients not exposed to MS drugs presented a small, but increased risk of EDSS progression (OR = 1.47; 95% CI = 0.733–2.802), in comparison to mothers who became pregnant while on DMT.

4. Discussion

Present guidelines for the treatment of MS consider that women who intend to get pregnant should discontinue DMT and not restart until breastfeeding is concluded [1]. This recommendation is based on expert opinion in the absence of controlled data on the risks of drug treatment. In fact, the guidelines and reviews on this subject do not take into consideration the FDA drug categorization in relation to pregnancy, since they suggest that a Class C drug (corticosteroids) may be used during pregnancy if necessary, at the same time as they recommend immediate interruption of use of a Class B drug (glatiramer acetate) [12]. Moreover, some very detailed papers on the therapeutic management of MS do not mention pregnancy or the intention to become pregnant [13,14], making it difficult for most neurologists to give advice and to take decisions regarding pregnancy in women with MS.

Over the last few years, some studies specifically discussing the obstetric and neonatal effects of MS drugs have been published [7–11]. These data will allow guideline development panels to begin to use sound clinical information when designing guidelines on pregnancy in MS. The aim of the present study was to add to this knowledge and to encourage the formation of an independent database for specific studies on the effects of DMT in pregnancy. Most neurologists and obstetricians will only attend a few cases of pregnancy in patients with MS over their working lives, but they may be faced with patients inquiring about the risks of drugs in pregnancy. Since no double-blind, randomized study will ever be conducted on drugs in pregnancy; the best evidence-based data that can be gathered will come from open studies reporting on

MS patients who became pregnant [6]. The most reliable data in this situation are those obtained from the doctors who personally attended the case.

Although the groups of patients in the present study were very similar regarding exposure to drugs for at least eight weeks or no drug exposure, it was noticeable that the patients exposed to drugs started the pregnancy with higher EDSS scores. This probably reflects the fact that patients with lower EDSS and milder disease were more likely to be left without treatment when intending to get pregnant. However, the relapse rate of these patients with lower EDSS was similar to that of the patients with significantly higher EDSS, who were taking DMT, suggesting that overall disease activity was similar in both groups.

The obstetric and neonatal risks of DMT administered to the women with MS in the present study did not seem to be significant, whilst acknowledging that long-term follow-up of children exposed to drug treatment in-utero is necessary to exclude more subtle developmental effects as seen in epilepsy with drugs such as sodium valproate [15]. Whenever an adverse event occurred in these patients or their children, the case was carefully investigated and discussed with the obstetrician in charge, as in a clinical trial setting. In most cases, it was considered that there was no relationship between the drug and the adverse event, though clearly for low level or unusual events collection and collation of all adverse outcomes in a large exposed cohort will be necessary. Neonatal adverse events were mostly considered to be “non-drug-related”, except for low birth weight and small height. The lower weight and smaller height of babies born to the mothers exposed to DMT for at least eight weeks can be considered to be “probably drug-related”, as previously reported for IFN [16,17]. In the present study, infants born to mothers taking an IFN had an average birth weight of 2757.9 g, clearly above the standard lower limit of normal birth weight of 2500 g.

Interestingly, it was observed that the women exposed to MS drugs during pregnancy for at least eight weeks had a significantly lower post-delivery relapse rate, independent of the use of

corticosteroids and/or immunoglobulin immediately after giving birth. Equally interesting was the finding of less EDSS progression in mothers who had been exposed to DMT for at least eight weeks, in comparison with those not exposed. Despite the fact that the women exposed to DMT started pregnancy with significantly higher EDSS scores, all women had similar EDSS scores after similar average follow-up periods. This result suggests that women not on treatment in the three months prior to or during pregnancy progressed faster, having around 1.5 times higher chance of EDSS progression of at least one point than did women who did not stop their treatment. To the best of our knowledge, only the study by Koch et al. [2] has previously addressed EDSS progression in relation to pregnancy, but those authors did not consider the effect of drug exposure. Although the level of significance of this finding might be considered disputable by some forms of calculations, the hypothesis of worse disease course for women who were not undergoing treatment at the time of conception had an over 90% chance of being correct ($p < 0.09$ for all calculations). Therefore, even when using the most conservative methods for statistical analysis regarding the comparison of disability progression, the hypothesis of worse disease evolution when the drug treatment is interrupted cannot be discarded. There is an urgent need to increase the size of this database in order to observe results for a larger group of patients exposed and not exposed to DMT, whilst acknowledging the difficulties inherent in such uncontrolled comparisons. Such a larger dataset would also allow examination of additional genetic and environmental factors known to associate with MS outcome.

The rates of caesarean sections, abortions and breastfeeding are likely to reflect cultural and regional differences. For example, in Brazil, where the majority of the cases were collected, the high levels of elective caesarean section are well known [18], as are the high rates of breastfeeding [19]. Caesarean section rates and breastfeeding information were similar for mothers with and without DMT exposure.

5. Conclusion

The decision to stop DMT when a patient intends to become pregnant will always be a decision taken by the patient together with her neurologist and her obstetrician. It is important to be aware of the possible and probable adverse events relating to DMT in pregnancy, as well as the possible advantages for mothers who do not stop treatment for conception. Because the present work took into consideration a minimum of eight weeks of drug exposure, and no serious drug-related side effects were observed, the results obtained from this analysis are encouraging, though we would acknowledge that longer term follow-up of large groups of children exposed to DMT in-utero will be necessary to exclude more subtle developmental or immunological effects of DMT exposure. Nevertheless it is possible that, with further such supportive data,

international guidelines on MS treatment in young women may need to be revised with regard to pregnancy.

Conflict of interest

This work was carried out without any financial support for any of the authors.

References

- [1] Hutchinson M. Safety first, efficacy second in disease modifying therapies. *Multiple Sclerosis* 2011;17:380–1.
- [2] Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D, Steen C, De Keyser J. Parity and secondary progression in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2009;80:676–8.
- [3] Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, De Giglio L, Borriello G, Galgani S, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2012;18:64–71.
- [4] Cadavid D, Kim S, Peng B, Skurnick J, Younes M, Hill J, et al. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2011;17:1113–21.
- [5] Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal Jr FM, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011;118:790–7.
- [6] Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy—15 years' experience of ENTIS. *Reproductive Toxicology* 2005;20:331–43.
- [7] Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *Journal of Neurology* 2010;257:2020–3.
- [8] Fragoso YD, Finkelsztejn A, Kaimen-Maciel DR, Grzesiuk AK, Gallina AS, Lopes J, et al. Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. *CNS Drugs* 2010;24:969–76.
- [9] Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Multiple Sclerosis* 2011;17:423–30.
- [10] Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1794–802.
- [11] Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Multiple Sclerosis* 2011;17:958–63.
- [12] Ferrero S, Esposito F, Pretta S, Ragni N. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2006;6:1823–31.
- [13] Berger T. Current therapeutic recommendations in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;287(Suppl. 1):S37–45.
- [14] Association of British Neurologists. Revised – Guidelines for Prescribing in Multiple Sclerosis; 2009. Available at: <http://www.abn.org.uk>.
- [15] Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004;75:1575–83.
- [16] Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Multiple Sclerosis* 2009;15:1037–42.
- [17] Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, Nicoletti A, Cimino V, Vecchio R, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *Journal of Neurology* 2008;255:1250–3.
- [18] Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Silveira M, Barros FC, et al. Patterns of deliveries in a Brazilian birth cohort: almost universal caesarean sections for the better-off. *Revista de Saude Publica* 2011;45:635–43.
- [19] Nascimento MB, Reis MA, Franco SC, Issler H, Ferraro AA, Grisi SJ. Exclusive breastfeeding in southern Brazil: prevalence and associated factors. *Breastfeeding Medicine* 2010;5:79–85.

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP-HUGG / N° 016/ 2012

Rio de Janeiro, 16 de fevereiro de 2012.

A

Ilma. Gisele Alexandre Lourenço

Pesquisador Responsável

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 16 de fevereiro de 2012, o projeto "*Análise descritiva dos fatores associados à via de parto em pacientes com Esclerose Múltipla*" registrado no CEP-HUGG sob o n° **01/2012** foi analisado, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, e considerado **APROVADO**.

Ressaltamos que todo envio de documentação e comunicação entre pesquisador e CEP-HUGG deverá ser formalizada através de memorando numerado, datado e assinado pelo pesquisador responsável, sempre discriminando o número do projeto registrado no CEP-HUGG, bem como o seu título no SISNEP.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, cabe ao pesquisador apresentar os relatórios parciais (semestrais) e final do projeto aprovado, observando os critérios estabelecidos pela CONEP e pelo CEP-HUGG.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho
Coordenador do CEP-HUGG